

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 759**

51 Int. Cl.:

B82Y 5/00 (2011.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2010 PCT/US2010/034800**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO10132711**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2010 E 10775566 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2429291**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden prasugrel y derivados de ciclodextrina y métodos de preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

13.05.2009 US 177718 P

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

04.11.2016

73 Titular/es:

**CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**MOSHER, GEROLD;
MACHATHA, STEPHEN G. y
CUSHING, DANIEL J.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 588 759 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden prasugrel y derivados de ciclodextrina y métodos de preparación y uso de las mismas

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden prasugrel y un derivado de ciclodextrina, y a métodos de preparación y uso de las mismas, por ejemplo, para tratar trastornos y enfermedades que son terapéuticamente sensibles a prasugrel.

15 Las plaquetas desempeñan un papel principal en la patogénesis de aterotrombosis y en la formación de trombos después de angioplastia coronaria, con o sin implante de endoprótesis vascular. Las plaquetas se adhieren inicialmente a los sitios de lesión vascular, ruptura de placa aterosclerótica, angioplastia con balón, y endoprótesis vascular. La activación de las plaquetas después de estas interacciones da como resultado la liberación de difosfato de adenosina ("ADP"), tromboxano A₂, y otros mediadores. El ADP liberado estimula la activación de plaquetas a través de los receptores purinérgicos P₂Y₁ y P₂Y₁₂ unidos a proteína G que conduce a una activación adicional de las plaquetas, agregación, y otras funciones de las plaquetas, tales como cambio de forma de las plaquetas, secreción, y desarrollo de actividades procoagulantes y proinflamatorias. Las plaquetas activadas se reclutan en los sitios de ruptura de placa coronaria y endoprótesis vascular intraarterial, formando de ese modo agregados que pueden conducir a trombos ricos en plaquetas, oclusión vascular, isquemia tisular, y necrosis de miocardio en lo que se conoce colectivamente como síndrome agudo coronario ("ACS"). El término ACS es una continuidad fisiopatológica que progresa de dolor de pecho isquémico con aparición repentina y empeoramiento, a isquemia grave suficiente para causar daño de miocardio irreversible detectado con biomarcadores cardíacos sin elevación del segmento ST persistente, a oclusión total de la arteria coronaria responsable con elevación del segmento ST persistente, dando como resultado necrosis de miocardio y biomarcadores elevados. El ACS se produce en una población global diversa y tiene un impacto socioeconómico significativo ya que los sujetos requieren hospitalización, rehabilitación, y a menudo padecen eventos isquémicos posteriores.

25 Las opciones para el control del ACS incluyen farmacoterapias sola o una estrategia invasiva temprana con intervención coronaria percutánea ("PCI," con o sin endoprótesis vascular coronaria) o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) según orienten los resultados de la angiografía coronaria. Las directrices actuales del Colegio Americano de la Asociación Cardíaca de Cardiología/Americana y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan una estrategia invasiva temprana para los sujetos con ACS con características de riesgo intermedio a elevado. La farmacoterapia incluye fármacos tanto anticoagulantes como antiplaquetarios. El estándar actual de cuidados para los sujetos con ACS incluye terapia doble antiplaquetaria con aspirina y tienopiridina en las fases tanto aguda como crónica del tratamiento. Esta terapia implica consecuencias en sujetos con ACS y los que experimentan PCI; el alto riesgo de trombosis temprana asociada a endoprótesis vascular se reduce sustancialmente mediante terapia doble antiplaquetaria. Ticlopidina y clopidogrel son las dos tienopiridinas aprobadas en la actualidad. Debido a su régimen de dosificación una vez al día, clopidogrel es el agente terapéutico prescrito principalmente para tratar sujetos que padecen ACS.

45 Se han identificado varias limitaciones potenciales de la terapia de clopidogrel a pesar de la dosis de carga de clopidogrel. Estas incluyen una marcada variabilidad entre individuos en la inhibición plaquetaria y un inicio de acción relativamente lento. Se ha sugerido una asociación entre las complicaciones trombóticas después de PCI y la mala respuesta antiplaquetaria al régimen de dosificación de clopidogrel estándar aprobado (dosis de carga ("LD") 300 mg dosis de mantenimiento ("MD") 75 mg). Además, se ha mostrado que la "no sensibilidad" a una LD de 600 mg de clopidogrel es un claro indicador de trombosis de endoprótesis vascular en sujetos que reciben endoprótesis vasculares con elusión de fármacos y, además, que la agregación plaquetaria residual por encima de la mediana está asociada a un aumento de riesgo de 6,7 veces de sucesos cardíacos adversos principales (muerte, infarto de miocardio y revascularización de vaso diana) en un seguimiento de 1 mes en sujetos que experimentan PCI optativa. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que niveles mayores y más consistentes de inhibición plaquetaria puedan mejorar los resultados clínicos en sujetos con ACS que experimentan PCI.

60 Prasugrel es una tienopiridina antagonista del receptor de ADP que se puede administrar por vía oral o parenteral, y que tiene el nombre químico acetato de 5-[(1*RS*)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo (fórmula química: C₂₀H₂₀FNO₃S; peso molecular: 373,44 g/mol). El ensayo clínico de prasugrel ha utilizado una mezcla racémica de la sal de clorhidrato, que es un sólido cristalino de color blanco a pardo claro que es ligeramente higroscópico. El clorhidrato de prasugrel es de soluble a ligeramente soluble a pH 1-4, muy ligeramente soluble a pH 5 y prácticamente insoluble a pH 6-7. El valor de pK_a del clorhidrato de prasugrel es 5,1. También se conoce que prasugrel demuestra polimorfismo.

65 Prasugrel experimenta metabolismo *in vivo* a través de la hidrólisis de carboxilesterasas y a continuación múltiples enzimas del citocromo P450 para formar un metabolito activo que inhibe irreversiblemente la activación y la

agregación plaquetarias mediadas por el receptor P2Y₁₂. Una vez unida, una plaqueta queda inhibida durante el resto de su periodo de vida. Después de detener la dosificación de prasugrel, el regreso a los niveles basales de agregación plaquetaria se producirá a medida que se formen nuevas plaquetas, un proceso que se produce por lo general durante aproximadamente 7-10 días después de que se detenga el tratamiento.

5 Estudios no clínicos indican que, con respecto a la inhibición *ex vivo* de la agregación plaquetaria y la formación de trombos *in vivo*, prasugrel fue aproximadamente de 10 a 100 veces más potente que clopidogrel y ticlopidina, respectivamente. Se conocen formas de dosificación y composiciones de prasugrel, y métodos de tratamiento usando las mismas. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.288.726, 10 5.436.242 y 6.693.115, los documentos de Publicación de Patente de Estados Unidos con números 2008/0108589 y 2008/0176893, y los documentos de Patente WO 2004/098713, WO 2006/138317 y WO 2008/073759. Los datos clínicos en sujetos sanos han confirmado una mayor inhibición plaquetaria y una respuesta más consistente de prasugrel en comparación con clopidogrel. Mientras que los metabolitos activos de prasugrel y clopidogrel dan como resultado niveles similares de inhibición plaquetaria *in vitro*, la cantidad de cada metabolito activo generada *in vivo* 15 difiere significativamente: una dosis de carga de prasugrel de 60 mg da como resultado aproximadamente una exposición 50 veces mayor, por miligramo, a su metabolito activo en comparación con una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg.

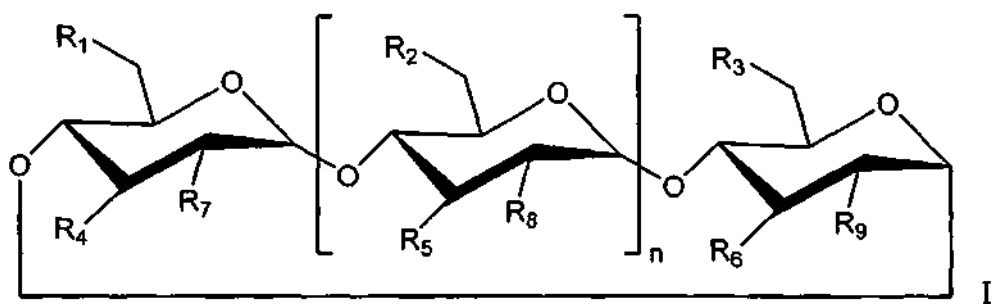
20 Se conocen composiciones que comprenden clopidogrel y un derivado de ciclodextrina. Véanse, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.989.578, y los documentos de Patente U.S. 2008/108589, WO 2008/072836, WO 2008/ 134600 y WO 2008/134601.

25 Prasugrel ha completado al menos un ensayo clínico relacionado con el tratamiento de sujetos que padecen síndromes agudos coronarios que han experimentado una intervención coronaria percutánea o para los que está planificada una intervención coronaria percutánea. Véase, por ejemplo, Wiviott, S.D. *et al.*, N. Engl. J. Med. 357:2001 (2007). El síndrome agudo coronario incluye ataques cardíacos y angina de pecho inestable (dolor de pecho). Prasugrel ha demostrado una reducción en la tasa combinada de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no fatal, así como apoplejía no fatal en comparación con clopidogrel. Sin embargo, los sujetos a los que se administra prasugrel también han exhibido un aumento de la tasa de sucesos graves de hemorragia. En el ensayo 30 clínico, tres subgrupos tuvieron menos eficacia y mayores niveles absolutos de hemorragia que el grupo de tratamiento global, dando como resultado una reducción del beneficio clínico neto o daño clínico. El riesgo de hemorragia relacionado con efectos adversos fue más evidente en pacientes con historia de apoplejía o ataque isquémico transitorio antes de la inscripción, edad avanzada (sujetos de 75 años de edad o superior), y sujetos que tenían una masa corporal de menos de 60 kg. Se ha postulado que el aumento de riesgo de hemorragia en sujetos de edad avanzada y en sujetos que tienen una masa corporal de menos de 60 kg se puede deber al aumento de los niveles de metabolitos activos, que surge de una disposición alterada del fármaco y/o un menor tamaño corporal.

Breve resumen de la invención

40 Lo que se necesita es una formulación de prasugrel que pueda minimizar la toxicología y el perfil de efectos secundarios de prasugrel, por ejemplo, mediante la provisión de una formulación de prasugrel que se pueda valorar de forma más segura y/o fácil en una dosificación terapéuticamente eficaz, mediante la provisión del aumento de biodisponibilidad de especies activas, y/o mediante la provisión de una tasa mejorada de inicio terapéutico. Como se describe en el presente documento, se han desarrollado composiciones adecuadas para administración oral o 45 parenteral que incluyen prasugrel y una ciclodextrina.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende prasugrel y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



50 en la que n es 4, 5 o 6, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre: -OH, un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado, un grupo -O-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente

sustituido, y un sacárido, y en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 100:1 en peso con respecto al prasugrel.

5 En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 50:1 en moles con respecto al prasugrel.

10 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y el derivado de ciclodextrina está presente en una proporción de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 700:1 en peso con respecto al prasugrel.

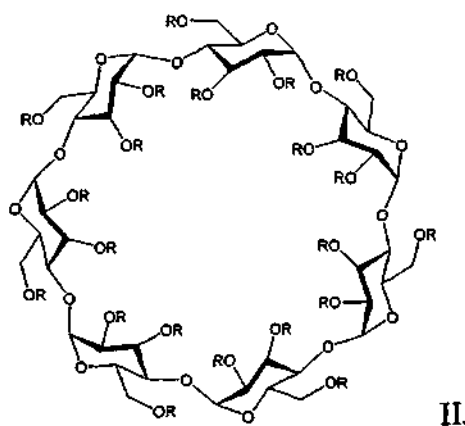
15 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, y el derivado de ciclodextrina está presente en una proporción de al menos 700:1 en peso con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ es un grupo -O-(C₃ hidroxisustituido).

En algunas realizaciones, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son independientemente un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H.

20 En algunas realizaciones, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ está sustituido con un grupo -O-(alquileo C₄ de cadena lineal)-SO₃⁻.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



25 en la que R = (H)_{21-x} o -(CH₂)₄-SO₃Na⁺)_x. En algunas realizaciones, x = 6,0-7,1.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un agente seleccionado entre: un vehículo, un conservante, un antioxidante, un segundo agente terapéutico, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente de tamponamiento, un agente de volumen, un agente potenciador de complejación, un citoprotector, un modificador de densidad, un electrolito, un aroma, una fragancia, un adyuvante de liofilización, un plastificante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente estabilizante, un edulcorante, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la volatilidad, un modificador de la viscosidad, y combinaciones de los mismos.

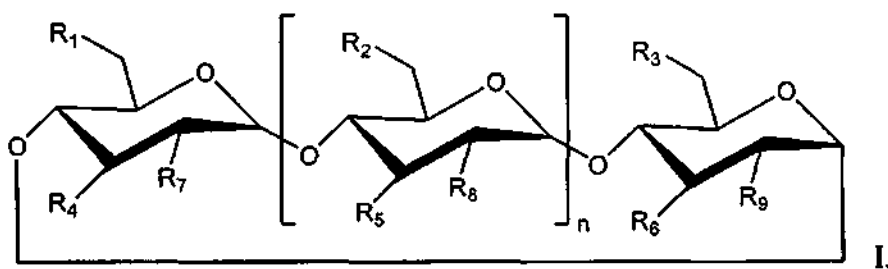
35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifonnación de células falciformes, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A₂, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α-adrenérgico, un antagonista β-adrenérgico, o una combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, diclofenaco, droxicam, etolodaco,

fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostínilo, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfinpirazona, abciximab, eptifibatida, tirofiban, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa, saruplase, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatrobán, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipiridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril,trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecadotril, candoxatril, ecadotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótido, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinux, danaparoiide, sulodexida, sulfato de dermatán, un pentasacárido sintético, una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetrilil, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloamarol, warfarina, clorotiazida, hidrocrotiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvediol, nadolol, nebivolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procaínamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocainida, encainida, flecainida, lorcaínida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunafina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

La presente invención también se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:

25



en la que n es 4, 5 o 6, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre: -OH, un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado, un grupo -O-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, y un sacárido, y en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 100:1 en peso con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de prasugrel. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es un sólido. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria sólida es un sólido liofilizado o un sólido secado por pulverización aséptica.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende prasugrel en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 2 % p/v, un derivado de ciclodextrina en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un tampón 0,1 M, en el que el prasugrel en la forma de dosificación unitaria se degrada un 10 % o menos durante un periodo de 24 horas.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende prasugrel en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 1 % p/v, un derivado de ciclodextrina en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un tampón 0,1 M, en el que el prasugrel en la forma de dosificación unitaria se degrada un 20 % o menos durante un periodo de 24 horas.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar por vía oral o parenteral una forma de dosificación unitaria de la presente invención al sujeto con necesidad de la misma.

5 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende diluir una forma de dosificación unitaria de la presente invención con un vehículo acuoso, y a continuación administrar por vía parenteral la forma de dosificación unitaria diluida.

10 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende administrar una forma de dosificación unitaria seleccionada entre: una dosificación unitaria líquida concentrada, una dosificación unitaria sólida liofilizada, una dosificación unitaria sólida secada por pulverización aséptica, y una dosificación unitaria reconstituible.

15 La presente invención también se refiere a un método de disminución del tiempo de inicio terapéutico de prasugrel después de la administración del mismo, comprendiendo el método administrar por vía oral o parenteral a un sujeto con necesidad del mismo una composición farmacéutica de la presente invención, en el que el tiempo de inicio terapéutico del prasugrel provisto mediante la composición administrada por vía oral o parenteral es menor que el tiempo de inicio terapéutico de prasugrel provisto mediante una composición de referencia administrada por vía oral que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de prasugrel.

20 La presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que tiene una etiología asociada a agregación plaquetaria o una enfermedad, trastorno o afección que es terapéuticamente sensible al prasugrel, comprendiendo el método administrar al sujeto con necesidad del mismo una composición farmacéutica de la presente invención.

25 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para valorar en un sujeto con necesidad del mismo una dosis terapéuticamente eficaz de prasugrel, comprendiendo el método: administrar por vía parenteral una primera dosis de la composición farmacéutica de la presente invención al sujeto con necesidad de la misma; determinar la sensibilidad del sujeto a la primera dosis de la composición farmacéutica; y administrar por vía parenteral una segunda dosis de la composición farmacéutica al sujeto, en el que la segunda dosis comprende una cantidad aumentada o disminuida de prasugrel en comparación con la primera dosis. En algunas realizaciones, el método comprende: repetir la determinación, y administrar por vía parenteral dosis adicionales de la composición farmacéutica de la presente invención hasta que se consigue una eficacia terapéutica deseada. En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende administrar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de prasugrel.

35 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende administrar una dosis de carga que comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel.

40 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende tratar un sujeto que padece una enfermedad, trastorno o afección seleccionado entre: un síndrome coronario agudo (por ejemplo, angina inestable/infarto de miocardio sin ondas Q, ataque cardíaco, angina, y similares), un infarto de miocardio reciente, una apoplejía reciente, una enfermedad arterial periférica establecida, infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, una intervención coronaria percutánea reciente, una angioplastia reciente, una tromboembolia, una embolia pulmonar, una trombosis venosa profunda, aterosclerosis, diabetes mellitus, un suceso isquémico transitorio, un suceso isquémico secundario, muerte vascular con enfermedad arterial periférica establecida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, angina de pecho, arritmia cardíaca, crisis debida a anemia de células falciformes, y combinaciones de los mismos.

50 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende administrar al sujeto un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifonnación de células falciformes, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A₂, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, o una combinación de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende administrar a un sujeto un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, diclofenaco, droxicam, etolodaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostinilo, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfipirazona, abciximab, eptifibatida, tirofibán, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa,

saruplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatrobán, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipiridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, 5 trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecadotril, candoxatril, ecadotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótido, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinux, danaparoide, sulodexida, sulfato de dermatán, un pentasacárido sintético, 10 una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetrilil, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloamarol, warfarina, clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, hidroclorotiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvediol, nadolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procaínamida, quinidina, 15 esparteína, aprindina, lidocaina, mexiletina, tocanida, encainida, flecainida, lorcainida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunaftina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

Se describen realizaciones, rasgos, y ventajas adicionales de las presentes invenciones, así como la composición, estructura y operación de diversas realizaciones de la presente invención, por referencia a las figuras 20 acompañantes.

Breve descripción de las figuras

25 Las figuras acompañantes, que se incorporan en el presente documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran una o más realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la invención y permiten que el experto en la materia pertinente realice y use la invención.

30 La Figura 1 proporciona una representación gráfica del perfil de solubilidad teórico de prasugrel en función del pH, que se determina usando la ecuación de solubilidad generalizada.

La Figura 2 proporciona una representación gráfica de la solubilidad de fase (mg/ml) de prasugrel en solución acuosa a pH 7,4, en función de la concentración de ciclodextrina de sulfoalquil éter (% p/v) para SBE_{6,5}-β-CD.

35 La Figura 3 proporciona una representación gráfica de la solubilidad de fase (mg/ml) de prasugrel en solución acuosa a pH 4, en función de la concentración de derivado de ciclodextrina (% p/v) para HP_{4,3}-β-CD y SBE_{6,5}-β-CD.

La Figura 4 proporciona una representación gráfica de la solubilidad de fase (M) de prasugrel en solución acuosa a pH 4, en función de la concentración de derivado de ciclodextrina (M) para HP_{4,3}-β-CD y SBE_{6,5}-β-CD.

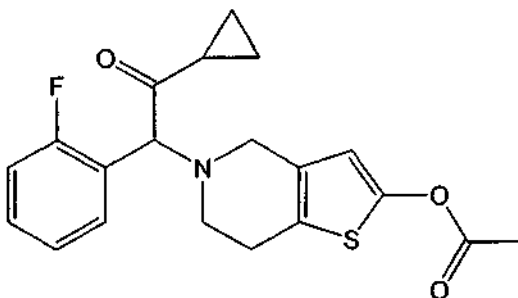
40 Las Figuras 5 y 6 proporcionan representaciones gráficas de la estabilidad de prasugrel en soluciones acuosas a diversos pH, conteniendo las soluciones acuosas derivados de ciclodextrina.

Descripción detallada de la invención

45 La invención incluye combinaciones y subcombinaciones de diversos aspectos y realizaciones desveladas en el presente documento. Además, cuando se describe un rasgo, estructura, o característica particular junto con una realización, se entiende que se encuentra dentro del conocimiento del experto en la materia efectuar tal rasgo, estructura, o característica junto con otras realizaciones tanto si se describen explícitamente como si no. Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente memoria detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

50 Prasugrel

Las composiciones, formulaciones y formas de dosificación unitarias de la presente invención comprenden prasugrel, que tiene la siguiente estructura química:



55

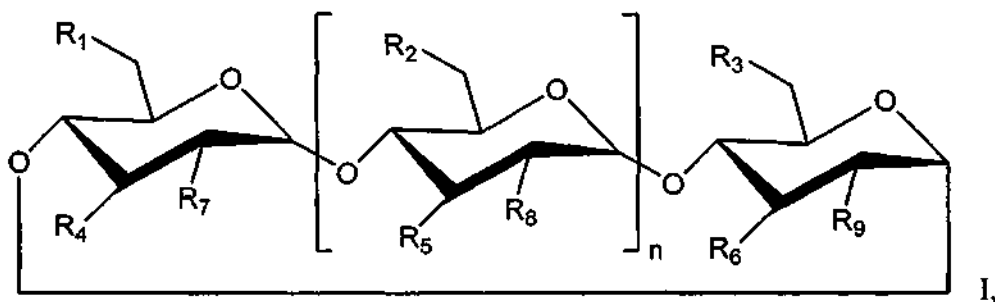
Como se usa en el presente documento, el término "prasugrel" se refiere al compuesto anterior, acetato de 5-[(1*RS*)-2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo, así como a las sales farmacéuticamente aceptables de prasugrel, así como a polimorfos, solvatos, hidratos, dehidratos, cocristales, y formas anhidras y amorfas del mismo. Prasugrel contiene un átomo quiral y, de ese modo, como se usa en el presente documento, "prasugrel" se refiere al enantiómero levógiro, el enantiómero dextrógiro, las mezclas racémicas de estos enantiómeros, y combinaciones de los mismos. La invención incluye de ese modo composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de prasugrel, y polimorfos, solvatos, hidratos, dehidratos, cocristales, y formas anhidras y amorfas de prasugrel en combinación con un derivado de ciclodextrina.

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes, compuestos, sales de adición, materiales, y/o composiciones que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, ni otras complicaciones posibles que corresponden a una proporción beneficio/riesgo razonable.

Derivados de ciclodextrina

Las composiciones, formulaciones y/o formas de dosificación unitarias de la presente invención comprenden un derivado de ciclodextrina. Como se usa en el presente documento, "derivado de ciclodextrina" se refiere a un oligosacárido cíclico que comprende cinco o más unidades de α -D-glucopiranosido unidas en una configuración 1 \rightarrow 4 circular, y que comprende un grupo sustituyente unido a una o más de las unidades de glucopiranosido en las posiciones 2, 3 y/o 6 a través de un enlace éter (-O-R-, donde R se refiere al grupo sustituyente).

Los derivados de ciclodextrina para su uso con la presente invención son compuestos de fórmula I:



en la que n es 4, 5 o 6, y en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre: -OH, un grupo -O-(alqueno C_1 - C_8)- SO_3^- de cadena lineal o ramificada, un grupo -O-(C_1 - C_{10}) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C_1 - C_{10}) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, y un sacárido.

En algunas realizaciones, una ciclodextrina para su uso con la presente invención se selecciona basándose en el grado medio de sustitución ("ADS") que, como se usa en el presente documento, se refiere al número medio de grupos sustituyentes por molécula de ciclodextrina. El grado medio de sustitución para derivados de ciclodextrina se describe con detalle en el documento de Patente WO 2009/018069, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Como se usa en el presente documento, una composición de derivado de ciclodextrina para su uso con la presente invención se denomina mediante la siguiente notación: se abrevian el sustituyente o sustituyentes (por ejemplo, los grupos sulfobutil éter se abrevian como "SBE") con un subíndice que indica el ADS del sustituyente, y se define la estructura de ciclodextrina. Por ejemplo, una composición de β -ciclodextrina derivatizada con sulfobutil éter que tiene un ADS de 6,5 se denomina "SBE_{6,5}- β -CD". Como segundo ejemplo, una composición de β -ciclodextrina que comprende moléculas de ciclodextrina derivatizadas con grupos tanto sulfobutil éter como hidroxipropilo se denomina "SBE_{4,2}-HP_{2,5}- β -CD", en la que el ADS de los grupos sulfobutil éter es 4,2 y el ADS de los grupos hidroxipropilo es 2,5.

En algunas realizaciones, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 está sustituido con un grupo -O-(alqueno C_4)- SO_3^- de cadena lineal. Algunos grupos -O-(alqueno C_1 - C_8)- SO_3^- a modo de ejemplo adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sulfoetil éter, sulfopropil éter, 1-metil-sulfopropil éter, sulfobutil éter, 1-metil-sulfobutil éter, 2-metil-sulfobutil éter, 1-metil-sulfobut-3-il éter, 2-etil-sulfobutil éter, 3-etil-sulfobutil éter, sulfopentil éter, 1-sulfopent-3-il éter, sulfohexil éter, sulfoheptil éter, sulfooctil éter, y similares, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente un grupo -O-(alqueno C_1 - C_8)- SO_3^- de cadena lineal o ramificado que tiene un ADS de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de

aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, de aproximadamente 6 de aproximadamente 7,5, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,1, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H.

En algunas realizaciones, un sustituyente es un grupo $-O-(C_1-C_{10})$ de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, un sustituyente es un grupo $-O-(C_1-C_8)$ de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo $-O-(C_2-C_6)$ de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, o un grupo $-O-(C_3-C_5)$ de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes opcionales seleccionados entre: halógeno (es decir, -F, -Cl, -Br, -I), $-NO_2$, $-C=N$, $-OR_{22}$, $-SR_{22}$, $-SO_2R_{22}$, $-C(=O)OR_{22}$, $-C(=O)R_{22}$, $-C(=O)N(R_{22})_2$, $-SO_2N(R_{22})_2$, $-SO_2N(H)C(=O)R_{22}$, $-SO_2N(H)C(=O)OR_{22}$ (en la que R_{22} no es H), $-N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})SO_2R_{22}$, $-N(R_{22})C(O)_mR_{22}$ (en la que $m = 1$ o 2), $-N(R_{22})C(O)N(R_{22})_2$, $-N(R_{22})SO_2N(R_{22})_2$, $-O-C(=O)R_{22}$, $-O-C(=O)OR_{22}$, $-O-C(=O)N(R_{22})_2$, $-C(=O)N(H)SO_2N(R_{22})_2$, $-C(=O)N(H)SO_2R_{22}$, oxo (o ceto, es decir, =O), tioxo (es decir, =S), imino (es decir, =NR₂₂), $-NR_{22}-C(=NR_{22})R_{22}$, $-NR_{22}-C(=NR_{22})N(R_{22})_2$, $-C(=NR_{22})N(R_{22})_2$, $-O-C(=NR_{22})N(R_{22})_2$, $-O-C(=NR_{22})R_{22}$, $-C(=NR_{22})OR_{22}$, $-C(=NR_{22})OR_{22}$, y las formas iónicas de los mismos (por ejemplo, $-N^+(R_{22})_2X^-$, y similares, en la que X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable), en las que R_{22} se selecciona independientemente en cada aparición entre H, y alquilo C₁-C₄.

Algunos grupos $-O-(C_1-C_{10})$ de cadena lineal o ramificados opcionalmente sustituidos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxipropil éter, 3-hidroxipropil éter, 2,3-dihidroxipropil éter, 3-oxobutil éter, y 2-etoxietil éter.

En algunas realizaciones, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 es un grupo $-O-(C_3$ hidroxisustituido). En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina comprende β -ciclodextrina que incluye un grupo $-O-(C_3$ hidroxisustituido) que tiene un ADS de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 7,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,3, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, o aproximadamente 7,5.

En algunas realizaciones, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 es un grupo $-S-(C_1-C_{10})$ de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, algunas ciclodextrinas adecuadas para su uso con la presente invención incluyen β - y γ -ciclodextrinas opcionalmente sustituidas con uno o más grupos alquiltioéter carboxisustituidos. Algunas estructuras representativas incluyen sugammadex, una γ -ciclodextrina sustituida con 8 grupos carboxipropil tioéter (es decir, n.º de registro CAS 343306-79-6, disponible como BRIDION®, N.V. Organon, Oss, NL).

En algunas realizaciones, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente un sacárido. Como se usa en el presente documento, un "sacárido" se refiere a monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos, y pentasacáridos sintéticos y origen natural, así como azúcares alcoholes y polioles que están reconocidos como generalmente seguros para consumo humano y aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, en los que el sacárido está unido covalentemente a la ciclodextrina a través de un grupo hidroxil presente en la ciclodextrina.

Algunos monosacáridos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alosa, altrosa, arabinosa, eritrosa, eritrolosa, fructosa, galactosa, glucosa, gliceraldehído, idosa, lixosa, psicosa, ribosa, ribulosa, sorbosa, tagatosa, talosa, treosa, xilosa, xilulosa, y similares, y combinaciones de los mismos.

Algunos disacáridos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, celobiosa, lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, turanosa, y similares, y combinaciones de los mismos.

Algunos trisacáridos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, rafinosa, melezitosa, maltotriosa, y similares, así como nigerotriosas, gentiotriosas, y similares, que comprenden cualquier combinación de los monosacáridos enumerados anteriormente.

Algunos tetrasacáridos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, nistosa, estaquiosa, y similares, así como nigerotetraosas, gentiotetraosas, y similares, que comprenden cualquier combinación de los monosacáridos enumerados anteriormente.

Algunos pentasacáridos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nigeropentaosas, gentiopentaosas, y similares, que comprenden cualquier combinación de los monosacáridos enumerados anteriormente.

5 Los di, tri, tetra, y pentasacáridos para su uso con la presente invención incluyen malto-oligosacáridos (es decir, oligómeros que incluyen solo uniones glucosídicas α -1,4), isomalto-oligosacáridos (es decir, oligómeros "ramificados" que incluyen uniones glucosídicas tanto α -1,4 como α -1,6), nigero-oligosacáridos (es decir, oligómeros con unión α -1,3), gentio-oligosacáridos (es decir, oligómeros con unión β -1,6).

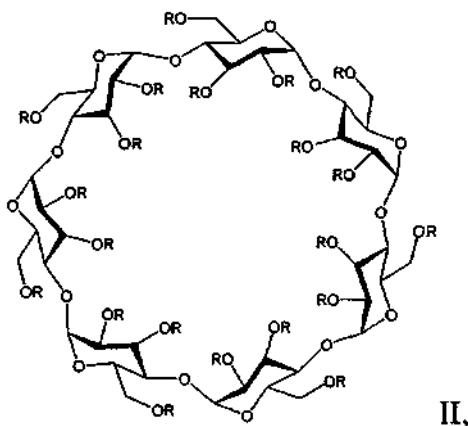
10 Los azúcares alcoholes adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, arabitol, eritritol, glicerol, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol, y similares, y combinaciones de los mismos.

Algunos polioles adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inositol, y similares.

15 En algunas realizaciones, un derivado de ciclodextrina es una maltosil- β -ciclodextrina en la que uno de los grupos hidroxilo primario de la β -ciclodextrina está sustituido con maltosa a través de la unión glucosídica α -1,6.

20 Algunas composiciones de ciclodextrina a modo de ejemplo, y métodos de preparación de las mismas, que son adecuados para su uso con la presente invención también incluyen los que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.134.127, 5.241.059, 5.376.645, 5.874.418, 6.046.177, 6.133.248, 6.153.746, 6.204.256, 7.034.013, el documento de Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0012042, el documento de Patente WO 2005/117911, y los documentos de Solicitud de Estados Unidos con números 12/363.719 y 12/404.174.

25 En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



30 en la que $R = (H)_{21-x}$ o $(-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_x$. En algunas realizaciones, $x = 6,0-7,1$. En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina de fórmula II tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2163 g/mol.

35 En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es una sulfobutil éter- β -ciclodextrina que tiene un ADS de aproximadamente 6,5 (por ejemplo, CAPTISOL[®], CyDex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS). La ciclodextrina CAPTISOL[®] es un derivado polianiónico de β -ciclodextrina con una sal de sulfonato sódico separada de la cavidad lipófila de ciclodextrina mediante un grupo espaciador butil éter, o sulfobutil éter (SBE). Se ha mostrado que la ciclodextrina CAPTISOL[®] es segura cuando se administra por vía parenteral, oral, o a través de inhalación y no exhibe la nefrotoxicidad asociada a la β -ciclodextrina. Con respecto a la β -ciclodextrina, la sulfoalquil éter ciclodextrina CAPTISOL[®] proporciona características de complejación comparables o mayores y una solubilidad en agua superior que excede 90 g por 100 ml, una mejora de 50 veces.

40 En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina incluye un sustituyente que porta un grupo iónico que puede formar opcionalmente una sal con un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Algunos cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para formar sales con derivados de ciclodextrina cargados negativamente de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , amonio y cationes de amina tales como cationes de alquilaminas C_1-C_6 , cicloalquilaminas C_4-C_8 (por ejemplo, piperidina, pirazina, y similares), alcanolaminas C_1-C_6 , y cicloalcanolaminas C_4-C_8 , y similares, y combinaciones de los mismos. Algunos aniones farmacéuticamente aceptables adecuados para formar sales con derivados de ciclodextrina cargados positivamente de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, Cl^- y similares), aniones de alquil C_1-C_6 ácidos (por ejemplo, acetato, oxalato, fumarato, succinato), y similares, y combinaciones de los mismos.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias que comprenden prasugrel y un derivado de ciclodextrina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administración oral y/o parenteral a un sujeto. La administración parenteral de las composiciones farmacéuticas puede incluir, pero no se limita a, administración intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intraarterial, intramuscular, transmucosa (por ejemplo, nasal, rectal, y similares), y subcutánea. Debido a que la administración parenteral de las composiciones de la presente invención evita por lo general las defensas naturales del sujeto frente a contaminantes, las composiciones farmacéuticas pueden ser estériles o capaces de estabilizarse antes de la administración.

Algunas composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones o emulsiones listas para administración, soluciones, suspensiones o emulsiones listas para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden prasugrel en una concentración adecuada para tratar una afección susceptible al tratamiento con prasugrel. De ese modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para preparar una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel para administración a un sujeto con necesidad de la misma. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria puede comprender composiciones farmacéuticas que comprenden una concentración de prasugrel que es adecuada para administración sin dilución.

Se pueden preparar soluciones, suspensiones, emulsiones estériles y similares por incorporación de prasugrel a un disolvente o vehículo apropiado con los demás ingredientes opcionales enumerados en el presente documento, seguido de esterilización. Se pueden preparar polvos estériles mediante secado por pulverización, secado por pulverización aséptico, secado al vacío, o liofilización de una solución, suspensión, o emulsión estéril para proporcionar un sólido seco (por ejemplo, un polvo) que comprende prasugrel junto con cualquier excipiente adicional.

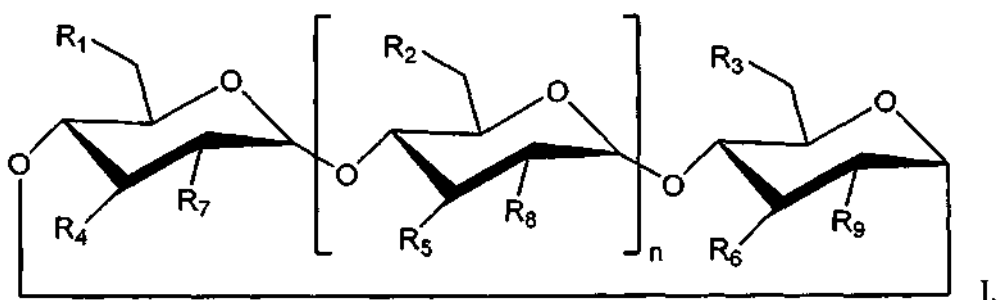
En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende una solución de trabajo que se diluye con un vehículo o diluyente líquido antes de la administración a un sujeto. De ese modo, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención incluyen soluciones, suspensiones y dispersiones acuosas estériles, así como sólidos estériles (por ejemplo, polvos) que comprenden prasugrel que se pueden diluir o solubilizar extemporáneamente para proporcionar una solución, suspensión o dispersión estéril.

En algunas realizaciones, prasugrel está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,005 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,005 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, de aproximadamente 0,005 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, o de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente

1000 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, o de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende prasugrel y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



en la que n es 4, 5 o 6, en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre: -OH, un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado, un grupo -O-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, y un sacárido, y en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 100:1 en peso con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de al menos 100:1 en peso, al menos 125:1 en peso, al menos 150:1 en peso, al menos 200:1 en peso, al menos 250:1 en peso, al menos 300:1 en peso, al menos 400:1 en peso, al menos 500:1 en peso, al menos 600:1 en peso, al menos 700:1 en peso, al menos 800:1 en peso, al menos 900:1 en peso, o al menos 1000:1 en peso con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 8000:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 5000 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1000:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 900:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 600:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 400:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 300:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 250:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 200:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 175:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 150:1 en peso, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 125:1 en peso, de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 250:1 en peso, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 300:1 en peso, de aproximadamente 175:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 175:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 300:1 en peso, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 250:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 250:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 300:1 a aproximadamente 700:1 en peso, de aproximadamente 300:1 a aproximadamente 500:1 en peso, de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 8000:1 en peso, de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 5000:1 en peso, de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 1000:1 en peso, de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 900:1 en peso, o de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 800:1 en peso del prasugrel.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de al menos 50:1 en moles, al menos 75:1 en moles, al menos 100:1 en moles, al menos 125:1 en moles, al menos 150:1 en moles, al menos 200:1 en moles, o al menos 250:1 en moles con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina está presente en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención en una concentración de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 300:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 250:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 200:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 150:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 125:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 100:1 en moles, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 75:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 300:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 250:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 200:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 150:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 125:1 en moles, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 100:1 en moles, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 300:1 en moles, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 250:1 en moles, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 200:1 en moles, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 150:1 en moles, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 125:1 en moles, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 300:1 en moles, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 300:1 en moles, o de aproximadamente 250:1 a aproximadamente 300:1 en moles con respecto al prasugrel.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención son básicamente homogéneas. Como se usa en el presente documento, "homogéneo" se refiere a mezclas, soluciones, suspensiones, composiciones, formas de dosificación, y/o formulaciones de la presente invención que tienen una distribución uniforme de ingredientes en toda la misma. La homogeneidad es sinónimo de uniformidad y puede referirse a uniformidad intramuestra, uniformidad de lote a lote, uniformidad de proceso a proceso, y/o uniformidad de forma a forma de dosificación. Por ejemplo, la uniformidad intramuestra se puede determinar por análisis de una primera porción de una muestra, mezcla, o composición y comparación de esta con una segunda porción de la misma muestra, mezcla, o composición. Las desviaciones típicas de una composición (por ejemplo, variación en el porcentaje en peso de excipientes y similares) de una composición básicamente homogéneas son un 5 % o menos, un 3 % o menos, un 2 % o menos, un 1 % o menos, o dentro del error experimental.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia inerte que se pueda combinar con prasugrel y la sulfoalquil éter ciclodextrina para preparar las composiciones farmacéuticas.

Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un vehículo, un conservante, un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente de tamponamiento, un agente de volumen, un agente potenciador de complejación, un citoprotector, un modificador de densidad, un electrolito, un aroma, una fragancia, un adyuvante de liofilización (por ejemplo, un agente de volumen y/o agente estabilizante), un plastificante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente estabilizante, un edulcorante, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la volatilidad, un modificador de la viscosidad, y combinaciones de los mismos. Además, el experto en la materia reconocerá en la presente invención que se pueden usar excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen los enumerados en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a Ed., The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Londres, UK y Washington, DC (2006).

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, un "vehículo" se refiere a un vehículo adecuado para transferir y/o diluir una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención. Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso con las presentes invenciones incluyen, pero no se limitan a, líquidos, sólidos, coloides, geles, y combinaciones de los mismos. Algunos vehículos líquidos adecuados para su uso con la presente invención incluyen disolventes, medios de dispersión líquidos, y similares, tales como, pero no limitados a, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), un aceite vegetal, un éster de glicerilo no tóxico, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un vehículo líquido se selecciona entre: una solución de dextrosa, una solución salina, plasma, y solución de Ringer con lactato.

En algunas realizaciones, el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria está controlado. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un tampón y/o agente de ajuste de pH farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un agente acidificante y/o agente alcalinizante). En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, de aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5,

aproximadamente 6, aproximadamente 7, o aproximadamente 8.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria que se va a diluir antes de la administración a un sujeto tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. En algunas realizaciones, después de la dilución (por ejemplo, con un vehículo líquido) una forma de dosificación unitaria de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 en el momento de la administración a un sujeto con necesidad de la misma.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un tampón. En algunas realizaciones, está presente un tampón en una concentración de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,02 M a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,03 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,5 M, aproximadamente 0,05 M, aproximadamente 0,1 M, aproximadamente 0,15 M, aproximadamente 0,2 M, aproximadamente 0,25 M, o aproximadamente 0,3 M.

Algunos tampones adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un tampón de acetato, un tampón de citrato, un tampón de fosfato, un tampón de borato, un tampón de carbonato, un tampón de tris(hidroximetil)aminometano, un tampón de hidroxida, y similares, y combinaciones de los mismos.

Debido a que la solubilidad de prasugrel en solución acuosa depende del pH, la concentración del derivado de ciclodextrina en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención puede variar con el pH. Generalmente, a medida que el pH de la composición farmacéutica disminuye, se puede requerir una concentración menor del derivado de ciclodextrina para solubilizar el prasugrel. De ese modo, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4 o menos, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y la proporción del derivado de ciclodextrina con respecto al prasugrel es al menos 100:1 en peso, o de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 700:1 en peso, o cualquier otra proporción en peso intermedia entre las que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4 o mayor, o un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, y la proporción de la ciclodextrina con respecto al prasugrel es al menos 700:1 en peso, o de aproximadamente 700:1 a aproximadamente 1000:1 en peso, o cualquier otra proporción en peso intermedia entre las que se desvelan en el presente documento.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un segundo agente terapéutico que tiene actividad antitrombótica, antiagregación plaquetaria, antiaterosclerótica, antirreestenótica y/o anticoagulante. Tales fármacos son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con trombosis e incluyen trombosis, aterosclerosis, reestenosis, hipertensión, angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, glomerulonefritis, apoplejía trombótica y tromboembólica, enfermedades vasculares periféricas, otras enfermedades cardiovasculares, isquemia cerebral, trastornos inflamatorios y cáncer, así como otros trastornos en los que la trombina y su receptor desempeñan un papel patológico.

Algunos segundos agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, un análogo o derivado de, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifonnación de células falciformes, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A₂, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende un segundo agente terapéutico tal como, pero no limitado a, diclofenaco, droxicam, etolodaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostinilo, un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfonpirazona, abciximab, eptifibatida, tirofibán, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa, saruplaza, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatroban, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán,

ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipiridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecadotril, candoxatril, ecadotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótido, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinux, danaparoide, sulodexida, sulfato de dermatán, un pentasacárido sintético, una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetralil, dicumarol, bismacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloamarol, warfarina, clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, hidroclorotiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvediol, nadolol, nebivolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procaínamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocainida, encainida, flecainida, lorcainida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunaftina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, una "forma de dosificación unitaria" se refiere a una composición que contiene una cantidad específica de prasugrel, la totalidad de la cual está destinada a administrarse un sujeto en una dosis individual. Se puede distinguir una forma de dosificación unitaria de un suministro de una cantidad de múltiples dosis de una composición farmacéutica, por ejemplo, una botella de medicina, de la que se dosifica una dosis unitaria.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel. Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano esperada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando.

Una forma de dosificación unitaria comprende por lo general la composición farmacéutica de la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la cantidad de prasugrel presente en la forma de dosificación unitaria es suficiente para una administración individual a un sujeto con necesidad de la misma. Algunas formas de dosificación unitarias de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones líquidas, suspensiones líquidas, dispersiones líquidas, emulsiones, geles, polvos, comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, y similares. El tratamiento de una enfermedad o afección susceptible al tratamiento con prasugrel puede comprender la administración periódica de una forma de dosificación unitaria de la presente invención, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, con una o más comidas, al menos una hora antes o dos horas después de una o más comidas, cada cuatro a seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, o algún otro intervalo.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende de 1 mg a 120 mg prasugrel. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende una dosis de mantenimiento de prasugrel. Como se usa en el presente documento, una "dosis de mantenimiento" se refiere a una cantidad de prasugrel que se puede administrar de forma periódica (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, y similares) para mantener una concentración *in vivo* de prasugrel o un metabolito activo del mismo en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno susceptible al tratamiento con prasugrel. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 15 mg, 10 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 2,5 mg, o aproximadamente 2 mg de prasugrel.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende una dosis de carga de prasugrel. Como se usa en el presente documento, una "dosis de carga" se refiere a una dosis inicial de prasugrel mayor que se administra al comienzo del curso de un tratamiento antes de que se inicie una dosis de mantenimiento inferior. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a

aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg de prasugrel.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención es un sólido. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria sólida de la presente invención es un sólido liofilizado o un sólido secado por pulverización aséptico. En algunas realizaciones, una forma de dosificación de la presente invención es adecuada para dilución y/o reconstitución con una cantidad predeterminada de un vehículo líquido. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un líquido o un sólido) de la presente invención se puede diluir con aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 250 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml, o de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 50 ml de un vehículo líquido.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende prasugrel en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 2 % p/v, un derivado de ciclodextrina en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. En algunas realizaciones, una forma de dosificación unitaria de la presente invención comprende prasugrel en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 1 % p/v, un derivado de ciclodextrina en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención son estables. De ese modo, en las realizaciones en las que se diluye una forma de dosificación unitaria sólida o líquida, la dilución se puede llevar a cabo inmediatamente antes de la administración, o en algún momento antes de la administración sin ninguna pérdida significativa de eficacia terapéutica.

En algunas realizaciones, el prasugrel en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria líquida de la presente invención que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 se degrada un 10 % o menos durante un periodo de 24 horas, o un 15 % o menos durante un periodo de 48 horas.

En algunas realizaciones, el prasugrel en una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria líquida de la presente invención que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 se degrada un 20 % o menos durante un periodo de 24 horas, o un 40 % o menos durante un periodo de 48 horas.

De ese modo, se puede preparar una composición farmacéutica líquida o una forma de dosificación unitaria líquida de la presente invención al menos 24 horas, o aproximadamente 48 horas con antelación a su uso (es decir, con antelación a la administración a un sujeto con necesidad de la misma). De ese modo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición líquida de prasugrel que comprende prasugrel y un derivado de ciclodextrina, en la que la composición contiene un 10 % o menos de prasugrel degradado después de almacenamiento a aproximadamente 25 °C durante un periodo de al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 16 horas, o al menos 24 horas.

Métodos de administración y tratamiento

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos de suministro de prasugrel a un sujeto con necesidad de los mismos, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención a un sujeto con necesidad de la misma. Los métodos de la presente invención pueden incluir administrar por vía oral o parenteral las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitarias de la presente invención.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a administrar por vía parenteral una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención a un sujeto para el que no es apropiada, por una o más razones, una composición oral de prasugrel. Por ejemplo, las composiciones orales de prasugrel pueden no ser apropiadas debido a que un sujeto puede ser demasiado joven, incapaz de tragar, experimentar cirugía, estar incapacitado, o tener un trastorno que bloquee la absorción de prasugrel administrada a través de la ruta oral. Además, la administración parenteral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es útil para tratar afecciones en un sujeto en el que se requiere un rápido aumento de la concentración *in vivo* de prasugrel, por ejemplo, en segundos o minutos después de la administración del fármaco. Además, la administración parenteral puede proporcionar un inicio más rápido que una formulación administrada por vía oral debido a que el prasugrel se suministra directamente a la corriente sanguínea, evitando la absorción gastrointestinal y distribución.

Además, es necesaria la valoración de una dosis eficaz de prasugrel con el fin de conseguir un nivel del efecto inhibitor de la agregación plaquetaria deseado y con el fin de evitar efectos adversos de hemorragia excesivos. De ese modo, una formulación de prasugrel adecuada para administración parenteral puede proporcionar de forma eficaz una valoración de la dosificación más eficaz, minimizando de ese modo los sucesos adversos de hemorragia.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para tratar y o prevenir enfermedades en un sujeto humano por administración de las composiciones farmacéuticas y o las formas de dosificación unitarias de la presente invención al sujeto humano. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a métodos de
10 tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno susceptible al tratamiento con prasugrel, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria al sujeto. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando", y "tratamiento" se refieren a administrar una composición de la presente invención antes de la aparición de síntomas clínicos de una patología/afección de un modo tal que se prevenga el desarrollo de cualquier síntoma, así como administrar la composición después de la
15 aparición de uno o más síntomas clínicos de una patología/afección de un modo tal que se reduzca o elimine cualquiera de tales síntomas, aspectos o características de la patología/afección. Tal tratamiento no necesita ser absoluto para ser útil. Además, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas, de mantenimiento, o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) una afección, trastorno o enfermedad fisiológica indeseada, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a,
20 alivio de un síntoma o una señal; disminución del alcance de una afección, trastorno o enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la afección, trastorno o enfermedad; retraso de la aparición o ralentización del progreso de la afección, trastorno o enfermedad; mejora de una afección, trastorno o patología, remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable; o mejora o mejoría de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa, sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia
25 esperada si no se recibiera el tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a animales de sangre caliente tales como mamíferos, incluyendo seres humanos y no humanos, tales como, pero no limitados a, animales domésticos y de
30 granja, animales de zoo, animales deportivos, y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas, y ovejas). En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano. Los sujetos humanos adecuados para administrar las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sujetos pediátricos, adultos, geriátricos y de edad avanzada. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un sujeto pediátrico. Como se usa en el presente documento, un sujeto "pediátrico" tiene
35 hasta 17 años de edad, e incluyen neonatos (de 0 a aproximadamente 1 mes de edad), lactantes (de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 años de edad), niños (de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 años de edad) y adolescentes (aproximadamente de 12 a 17 años de edad). Los sujetos adultos tienen al menos 18 años de edad. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un adulto. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es geriátrico. Los sujetos geriátricos tienen al menos 65 años de edad o superior. Los sujetos de
40 edad avanzada tienen al menos 75 años de edad o superior.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende un método para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una afección susceptible al tratamiento con prasugrel, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz) de una composición de la invención a un sujeto.
45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel puede incluir administrar de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 mg/kg/día.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que tiene una etiología asociada a agregación plaquetaria o una enfermedad, trastorno o afección que es terapéuticamente sensible al prasugrel, comprendiendo el método administrar a un sujeto con necesidad de la misma una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención.

55 En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria a un sujeto que padece un trastorno seleccionado entre: un síndrome coronario agudo (por ejemplo, angina inestable/infarto de miocardio sin ondas Q, ataque cardíaco, angina, y similares), un infarto de miocardio reciente, una apoplejía reciente, una enfermedad arterial periférica establecida, infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, una
60 intervención coronaria percutánea reciente, una angioplastia reciente, una tromboembolia, una embolia pulmonar, una trombosis venosa profunda, aterosclerosis, diabetes mellitus, un suceso isquémico transitorio, un suceso isquémico secundario, muerte vascular con enfermedad arterial periférica establecida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, angina de pecho, arritmia cardíaca, crisis debida a anemia de células falciformes, y combinaciones de los mismos. De ese modo, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención son útiles para el tratamiento de una afección susceptible al tratamiento con prasugrel, que
65 incluye los trastornos y enfermedades anteriores. En algunas realizaciones, la presente invención comprende

administrar una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria a un sujeto que padece síndrome coronario agudo, incluyendo sujetos para los que se ha recomendado o se ha producido intervención coronaria percutánea (con o sin endoprótesis vascular coronaria), o sujetos para los que se ha recomendado o se ha producido injerto de derivación arterial coronaria.

5 La presente invención también se refiere a un método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria para tratar un sujeto con necesidad de la misma. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un síndrome coronario agudo se refiere a una cantidad que, cuando se administra, disminuye uno o más síntomas asociados a este trastorno. En
10 algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una forma de dosificación unitaria de la presente invención que comprende una dosis de mantenimiento de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg, o de aproximadamente 10 mg de prasugrel a un sujeto.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método de carga de un sujeto para conseguir una concentración terapéuticamente eficaz de prasugrel, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o dosificación unitaria de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa u oral) al sujeto. La presente invención también incluye tratar a un sujeto para el que se ha interrumpido la terapia oral de prasugrel (de forma intencionada o no intencionada). De ese modo, las composiciones farmacéuticas y formas de
20 dosificación unitarias de la presente invención son útiles para tratar a un sujeto que necesita alcanzar o volver a alcanzar rápidamente una concentración de prasugrel en plasma predeterminada (es decir, fijada como diana o deseada), por ejemplo, cuando la concentración de prasugrel ha disminuido como resultado de no tomar la dosis de mantenimiento de prasugrel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, se puede administrar por vía parenteral una composición de la presente invención a un sujeto después de reiniciar la administración de prasugrel ya sea
25 complementaria o una monoterapia en un sujeto. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención se refiere a administrar una forma de dosificación unitaria de la presente invención que comprende una dosis de carga de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 60 mg de prasugrel a un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a proporcionar una dosis de carga de prasugrel, en la que la
30 dosis de prasugrel se administra por vía parenteral a un sujeto para proporcionar una concentración sistémica en sangre predeterminada de prasugrel.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para valorar en un sujeto con necesidad de la misma una dosis terapéuticamente eficaz de prasugrel, comprendiendo el método: administrar por vía parenteral una
35 primera dosis de la composición farmacéutica de la presente invención al sujeto con necesidad de la misma; determinar la capacidad de respuesta del sujeto a la primera dosis de la composición farmacéutica; y administrar por vía parenteral una segunda dosis de la composición farmacéutica al sujeto, en la que la segunda dosis comprende una cantidad aumentada o disminuida de prasugrel en comparación con la primera dosis. En algunas realizaciones, el método comprende: repetir la determinación, y administrar por vía parenteral dosis adicionales de la composición
40 farmacéutica de la presente invención hasta que se consiga una eficacia terapéutica deseada. Una eficacia terapéutica deseada puede comprender conseguir un nivel deseado o predeterminado de agregación plaquetaria en el plasma del sujeto.

En algunas realizaciones, el método de valoración se administra a un sujeto con necesidad del mismo con historia de apoplejía o ataque isquémico transitorio, un sujeto de edad avanzada, o un sujeto que tiene una masa corporal de
45 menos de aproximadamente 60 kg.

Determinar la capacidad de respuesta del sujeto al prasugrel puede comprender: obtener una muestra de sangre del sujeto; y determinar el grado de la agregación plaquetaria en el plasma del sujeto. Algunos métodos adecuados para
50 determinar el grado de la agregación plaquetaria en el plasma del sujeto incluyen, por ejemplo, agregometría, tal como agregometría por transmitancia de luz o impedancia, y otros métodos conocidos por los expertos habituales en la materia.

Sin quedar unidos a ninguna teoría en particular, valorar en un sujeto con necesidad de la misma una dosis terapéuticamente eficaz de prasugrel se puede conseguir de forma más segura y eficaz usando las composiciones farmacéuticas de la presente invención debido a, entre otras causas, el inicio terapéutico más rápido proporcionado por una dosis de prasugrel administrada por vía parenteral, la biodisponibilidad mejorada proporcionada por una
55 composición farmacéutica de la presente invención, la mayor velocidad de inicio proporcionada por la composición farmacéutica de la presente invención en comparación con una composición que carece de un derivado de ciclodextrina, y las combinaciones de las mismas. De ese modo, una composición de prasugrel administrada por vía parenteral puede permitir que se administre una primera dosis de prasugrel inferior a un sujeto con necesidad de la misma, seguido de la determinación del efecto terapéutico de la primera dosis de prasugrel, por ejemplo, por determinación del efecto de inhibición de la agregación plaquetaria de la primera dosis de prasugrel. Por lo tanto, la dosis de prasugrel necesaria para conseguir un efecto terapéutico deseado se puede conseguir de forma más
60 segura y eficaz, y como resultado puede disminuir sustancialmente la tasa de sucesos adversos de hemorragia en las poblaciones de pacientes de riesgo.

En algunas realizaciones, una dosis inicial de prasugrel adecuada para la valoración de una dosis terapéuticamente eficaz de prasugrel es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 60 mg de prasugrel.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención se pueden administrar solas o junto con otras medicaciones o composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar a un sujeto un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifibrinolítico, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A2, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar a un sujeto un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, diclofenaco, droxicam, etolodaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostínilo, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfínpirazona, abciximab, eptifibatida, tirofibán, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa, saruplaza, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatrobán, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipiridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecadotril, candoxatril, ecadotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, pamaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótido, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinix, danaparoido, sulodexida, sulfato de dermatán, un pentasacárido sintético, una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetralil, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloमारol, warfarina, clorotiazida, hidrocloروتiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, hidrocloروتiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nocardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvediol, nadolol, nebivolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procaínamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocainida, encainida, flecainida, lorcaínida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunaftina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención pueden mejorar la biodisponibilidad, tasa de inicio terapéutico, y/o eficacia terapéutica del prasugrel. De ese modo, la presente invención también se refiere a un método para disminuir el tiempo de inicio terapéutico del prasugrel después de la administración del mismo, comprendiendo el método administrar por vía oral o parenteral a un sujeto con necesidad de la misma una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención, en la que el tiempo para el inicio terapéutico del prasugrel provisto por la composición o dosificación unitaria administrada por vía oral o parenteral es menor que el tiempo para el inicio terapéutico del prasugrel proporcionado por una composición de referencia administrada por vía oral que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de prasugrel. En algunas realizaciones, el tiempo para el inicio terapéutico del prasugrel después de la administración de una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención se reduce en al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, o al menos un 50 % en comparación con el tiempo para el inicio terapéutico del prasugrel proporcionado por una composición de referencia administrada por vía oral que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de prasugrel.

En algunas realizaciones, la disolución de prasugrel a partir de las formas de dosificación de la presente invención se puede relacionar con parámetros farmacocinéticos y/o la concentración *in vivo* de prasugrel y/o su metabolito o metabolitos. La concentración *in vivo* de prasugrel y su metabolito o metabolitos, así como los parámetros farmacocinéticos asociados a una forma activa de prasugrel se pueden determinar, por ejemplo, mediante toma de muestra de plasma sanguíneo de un sujeto después de administración de una composición de la presente invención. Los parámetros farmacocinéticos que se puede medir incluyen, pero no se limitan a, AUC_t , AUC_{inf} , y $1n(AUC_{LAST})$.

Como se usa en el presente documento, " AUC_t " se refiere al área bajo la curva de concentración tiempo (es decir, el tráfico de la concentración en plasma frente al tiempo) después de la administración de prasugrel. El área se determina de forma conveniente mediante la "regla trapezoidal": los puntos de datos se conectan mediante segmentos de líneas rectas, se trazan perpendiculares desde la abscisa a cada punto de datos, y se calcula la suma de las áreas de los triángulos y trapecoides construidos de ese modo.

Como se usa en el presente documento, " AUC_{inf} " se refiere al área bajo la curva de concentración tiempo, en la que la última concentración se extrapola en la línea basal basándose en la tasa constante para eliminación.

Como se usa en el presente documento, " $1n(AUC_{LAST})$ " se refiere al área bajo la curva de concentración tiempo determinada por representación de la concentración en plasma en una escala logarítmica natural, usando la última concentración en plasma medida como el punto final.

Como se usa en el presente documento, "IntraCV" se refiere a un coeficiente de variación intraensayo, que es la desviación estándar de un conjunto de muestras dividido por el valor medio del conjunto de muestras, informándose el resultado como un porcentaje.

En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de prasugrel a partir de una composición de la presente invención es básicamente equivalente a la observada después de administración de preparaciones farmacéuticas EFFIENT[®] (Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN) que contienen una dosificación equivalente de prasugrel. Por ejemplo, las formas de dosificación de la presente invención pueden tener un valor de AUC_t o AUC_{inf} que está dentro de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 %, de aproximadamente un 90 % a aproximadamente 110 %, de aproximadamente un 95 % a aproximadamente 105 %, o es aproximadamente equivalente al observado cuando se administran preparaciones farmacéuticas EFFIENT[®] con una dosificación equivalente.

En algunas realizaciones, la biodisponibilidad de prasugrel a partir de una composición de la presente invención es mayor que la observada después de administración de preparaciones farmacéuticas EFFIENT[®] que contienen una dosificación equivalente de prasugrel. Por ejemplo, las formas de dosificación de la presente invención pueden tener un valor de AUC_t o AUC_{inf} que es aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, o aproximadamente un 30 % mayor que el observado cuando se administran preparaciones farmacéuticas EFFIENT[®] con una dosificación equivalente.

En algunas realizaciones, la tasa de inicio terapéutico de prasugrel a partir de una composición de la presente invención es más rápida que la observada después de administración de preparaciones farmacéuticas EFFIENT[®] que contienen una dosificación equivalente de prasugrel. Por ejemplo, las formas de dosificación de la presente invención pueden tener un tiempo hasta C_{max} que es aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, o aproximadamente un 30 % más rápido que el tiempo para C_{max} que se observa después de administración de una preparación farmacéutica EFFIENT[®] con una dosificación equivalente.

Habiendo descrito en términos generales la invención, se puede obtener una comprensión adicional por referencia a los ejemplos que se proporcionan en el presente documento. Estos ejemplos serán únicamente con fines de ilustración y no se pretende que sean limitantes.

Ejemplos

EJEMPLO 1

Se determinó la solubilidad de prasugrel entre pH 1 y 14 usando la ecuación general de solubilidad (véase, por ejemplo, T. Sanghvi *et al.*, QSAR & Combinatorial Science 22:258 (2003)). Los cálculos se llevaron a cabo usando el software ACD[®] (Advance Chemistry Development Inc., Toronto, Canadá) usando los siguientes datos: Log P = 3,17, pKa = 4,07, y punto de fusión = 112-114 °C. Los resultados se representan gráficamente en la Figura 1. Por referencia a la Figura 1, se proporciona un gráfico de la solubilidad de prasugrel (Log solubilidad, mg/ml) frente al pH. La solubilidad intrínseca de prasugrel calculada usando la ecuación general de solubilidad es aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente pH 5 y superior. Como se muestra, la solubilidad de prasugrel aumenta a o por debajo de aproximadamente pH 4.

EJEMPLO 2

Se determinó la solubilidad de fase peso:volumen de prasugrel en una solución acuosa que contenía cantidades variables de una sulfoalquil éter ciclodextrina (β -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfobutil éter que tiene un ADS de aproximadamente 6,5, SBE_{6,5}- β -CD) a pH 7,4.

Los resultados del estudio de solubilidad de fase a pH 7,4 se enumeran en la siguiente tabla:

Concentración de SBE _{6,5} - β -CD (% p/v)	Solubilidad de prasugrel (mg/ml)	Solubilidad de prasugrel (% p/v)	Proporción CD:Prasugrel (p/p)
0	0	0	n/
5 %	0,054	0,0054 %	926:1
10 %	0,124	0,0124 %	806:1
20 %	0,252	0,0252 %	793:1
30 %	0,379	0,0379 %	791:1
40 %	0,515	0,515 %	777:1

Los resultados del estudio de solubilidad de fase a pH 7,4 también se representan gráficamente en la Figura 2. Por referencia a la Figura 2, la solubilidad de prasugrel aumentó linealmente en función de la concentración de ciclodextrina derivatizada.

EJEMPLO 3

Se determinó la solubilidad de fase de prasugrel en una solución acuosa que contenía diversas cantidades de una sulfoalquil éter ciclodextrina (β -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfobutil éter que tiene un ADS de aproximadamente 6,5, SBE_{6,5}- β -CD) o una hidroxipropil éter ciclodextrina (β -ciclodextrina derivatizada con grupos 2-hidroxipropil éter que tiene un ADS de aproximadamente 4,3, HP_{4,3}- β -CD) a pH 4.

Los resultados del estudio de solubilidad de fase a pH 4 se enumeran en la siguiente tabla:

Concentración de derivado de ciclodextrina (% p/v)	Solubilidad de prasugrel con HP _{4,3} - β -CD (mg/ml)	Solubilidad de prasugrel con SBE _{6,5} - β -CD (mg/ml)	Proporción de SBE _{6,5} - β -CD con respecto a prasugrel (p/p)
0	0,206	0,206	n/a
5 %	0,256	0,268	187:1
10 %	0,474	0,736	136:1
20 %	0,524	0,58	345:1
30 %	0,645	0,664	452:1
40 %	0,875	0,927	431:1

Los resultados del estudio de solubilidad de fase a pH 4 también se representan gráficamente en la Figura 3. Por referencia a la Figura 3, la solubilidad de prasugrel aumentó linealmente en función de la concentración de ciclodextrina derivatizada para β -ciclodextrinas derivatizadas tanto con hidroxipropil éter como con sulfobutil éter. Se ha de observar que los datos obtenidos para los derivados de ciclodextrina al 10 % p/v no se incluyeron en la curva de mejor ajuste que parece en la Figura 3.

La solubilidad molar de fase de prasugrel en solución acuosa a pH 4 que contiene concentraciones variables de β -ciclodextrinas derivatizadas con hidroxipropil éter y sulfobutil éter se representa en la Figura 4. Por referencia a la Figura 4, la solubilidad molar de prasugrel aumenta linealmente con respecto a la concentración molar tanto de hidroxipropil éter β -ciclodextrina como de sulfobutil éter β -ciclodextrina. La comparación de los datos de las pendientes de las curvas de mejor ajuste para la solubilidad de prasugrel en función de la concentración de ciclodextrina derivatizada muestra que SBE_{6,5}- β -CD proporciona una solubilización mejorada de prasugrel en base molar, en comparación con HP_{4,3}- β -CD.

EJEMPLO 4

Se determinó la solubilidad de fase de prasugrel en una solución acuosa que contenía un 20 % p/v de diversas ciclodextrinas derivatizadas a pH 4. Los derivados de ciclodextrina examinados fueron los que siguen a continuación:

5 α -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfopropil éter que tiene un ADS de aproximadamente 5,1 (SPE_{5,1}- α -CD), β -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfopropil éter que tiene un ADS de aproximadamente 5,6 (SBE_{5,6}- β -CD), γ -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfopropil éter que tiene un ADS de aproximadamente 5,4 (SPE_{5,4}- γ -CD), β -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfobutil éter que tiene un ADS de aproximadamente 4,9 (SBE_{4,9}- β -CD), β -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfobutil éter que tiene un ADS de aproximadamente 7 (SBE₇- β -CD), γ -ciclodextrina derivatizada con grupos sulfobutil éter que tiene un ADS de aproximadamente 6,1 (SBE_{6,1}- γ -CD), y β -ciclodextrina derivatizada con grupos hidroxipropil éter que tiene un ADS de aproximadamente 7,5 (HP_{7,5}- β -CD).

Los datos de solubilidad de fase se enumeran en la siguiente tabla:

Derivado de ciclodextrina	Solubilidad de prasugrel (mg/ml)	Solubilidad de prasugrel (% p/v)	Proporción de CD con respecto a prasugrel (p/p)
SPE _{5,1} - α -CD	1,92	0,192 %	104:1
SPE _{5,6} - β -CD	0,96	0,096 %	209:1
SPE _{5,4} - γ -CD	0,90	0,09 %	221:1
SBE _{4,9} - β -CD	0,69	0,069 %	288:1
SBE ₇ - β -CD	0,59	0,059 %	336:1
SBE _{6,1} - γ -CD	0,29	0,029 %	680:1
HP _{7,5} - β -CD	0,54	0,054 %	373:1

EJEMPLO 5

Se determinó la estabilidad de prasugrel en una solución acuosa que contenía un 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD, tamponada a pH 3, pH 4 y pH 6 usando tampón fosfato 0,1 M. La concentración inicial de prasugrel fue 0,09 mg/ml (pH 3), 0,062 mg/ml (pH 4), y 0,048 mg/ml (pH 6). Se tomaron muestras de las soluciones a 0, 2, 7 y 53 horas. El ensayo de prasugrel se determinó usando un equipo de HPLC Shimadzu LC20AD con un detector UV/vis (longitud de onda de detección, $\lambda = 220$ nm). Los datos obtenidos del estudio de estabilidad se proporcionan gráficamente en la Figura 5. Por referencia a la Figura 5, el prasugrel en la solución al 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD a pH 3 y 4 exhibió una disminución en la concentración de prasugrel de menos de un 10 % después de 30 horas y menos de un 20 % después de aproximadamente 55 horas. El prasugrel en la solución al 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD a pH 6 exhibió una disminución en la concentración de prasugrel de aproximadamente un 20 % después de 30 horas, y aproximadamente un 36 % después de aproximadamente 55 horas. Los datos indican que el prasugrel en una solución acuosa que contiene una sulfoalquil éter- β -ciclodextrina es más estable a pH 4 o inferior.

EJEMPLO 6

Se determinó la estabilidad de prasugrel en una solución acuosa que contenía un 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD o HP_{4,3}- β -CD, tamponada a pH 4 usando tampón fosfato 0,1 M. La concentración inicial de prasugrel fue 0,06 mg/ml. Se tomaron muestras de las soluciones a 0, 4, 24 y 48 horas. El ensayo de prasugrel se determinó usando el protocolo que se ha descrito en el Ejemplo 4. Los datos obtenidos del estudio de estabilidad se proporcionan gráficamente en la Figura 6. Por referencia a la Figura 6, el prasugrel en las soluciones al 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD y HP_{4,3}- β -CD a pH 4 exhibió una estabilidad casi idéntica. El prasugrel en la solución al 30 % p/v de SBE_{6,5}- β -CD a pH 6 exhibió una disminución en la concentración de prasugrel de aproximadamente un 20 % después de 90 horas, y aproximadamente un 36 % después de 163 horas. Los datos indican que el prasugrel en una solución acuosa que contiene una sulfoalquil éter- β -ciclodextrina es más estable a pH 4 o inferior.

EJEMPLO PROFÉTICO A

Se prepara una formulación de prasugrel acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto con necesidad de la misma como sigue a continuación: se añade SBE- β -CD (ADS = $6,5 \pm 0,5$) (87,5 g \pm 12,5 g) a aproximadamente 200 ml de una solución de tampón fosfato (0,1 M), y se mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelve completamente. Se añade prasugrel (250 mg) a la solución, que se agita a temperatura ambiente hasta que la solución es transparente. La solución transparente se diluye hasta un volumen final de 250 ml por adición de una cantidad adicional de 50 ml de tampón fosfato (0,1 M). El pH de la solución acuosa resultante se ajusta a pH 4 \pm 0,5 por adición de una cantidad apropiada de HCl o NaOH.

Los componentes de la formulación acuosa de prasugrel se proporcionan con detalle en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad [concentración]
Prasugrel	250 mg [0,1 % p/v]
SBE7-β-CD	87,5 g [35 % p/v]
Tampón fosfato	[0,1 M]
HCl / NaOH	para proporcionar pH 4 ± 0,5

EJEMPLO PROFÉTICO B

5 La solución acuosa de prasugrel preparada en el Ejemplo Profético A se usa para preparar una formulación de prasugrel liofilizada adecuada para almacenamiento a temperatura ambiente, y capaz de diluirse con, por ejemplo, cloruro sódico para inyección, USP, para administración parenteral a un sujeto con necesidad de la misma. La formulación acuosa que contiene prasugrel en una concentración de un 0,1 % p/v y SBE-β-CD [DS = 6,5 ± 0,5] en una concentración de un 35 % ± 5,0 % p/v se transfiere a alícuotas de 60 ml en viales de suero de 100 ml. Los viales de suero llenos se transfieren a una liofilizadora, por ejemplo, una secadora de cubeta del Sistema FTS DURA-DRY™ unida a un Módulo Condensador MP DURA-DRY™ II, y se liofilizan para proporcionar un polvo de flujo libre. La formulación liofilizada se puede reconstituir usando de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml de agua estéril, u otro diluyente farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una solución transparente adecuada para administración parenteral.

EJEMPLO PROFÉTICO C

20 Se prepara una formulación acuosa de prasugrel adecuada para administración parenteral a un sujeto con necesidad de la misma como sigue a continuación: se añade SBE-β-CD (DS = 6,5 ± 0,5) (45 g ± 10 g) a aproximadamente 200 ml de una solución de tampón fosfato (0,1 M), y se mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelve completamente. Se añade prasugrel (125 mg) a la solución, que se agita a temperatura ambiente hasta que la solución es transparente. La solución transparente se diluye hasta un volumen final de 250 ml por adición de una cantidad adicional de 50 ml de tampón fosfato (0,1 M). El pH de la solución acuosa resultante se ajusta a pH 4 ± 0,5 por adición de una cantidad apropiada de HCl o NaOH.

Los componentes de la formulación acuosa de prasugrel se proporcionan con detalle en la siguiente tabla:

Ingrediente	Cantidad [concentración]
Prasugrel	125 mg [0,05 % p/v]
SBE7-β-CD	45 g [18 % p/v]
Tampón fosfato	[0,1 M]
HCl/NaOH	para proporcionar pH 4 ± 0,5

30 EJEMPLO PROFÉTICO D

Se administra una composición farmacéutica de la presente invención a perros con el fin de determinar los parámetros farmacocinéticos, y la eficacia de inhibición de agregación plaquetaria.

35 Ética del estudio

Todos los experimentos se llevan a cabo de acuerdo con la guía *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* publicada por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (n.º Pub. NIH 85-23, revisado en 1996).

40 Animales

45 Se usan perras sabueso hembra (n = 3 para cada grupo) entre 7 y 11 meses de edad (peso de aproximadamente 8 kg) en este estudio. Los animales se obtienen en Covance Research Products (Kalamazoo, MI) u otra fuente adecuada. Los perros se alojan en jaulas y se mantienen en un ciclo alternante de 12/12 horas de luz/oscuridad. Cada animal recibe 215 g/día de una dieta de un 25 % de proteína y cada animal tiene libre acceso al agua.

Fármacos de estudio

La formulación de prasugrel es un sólido liofilizado que contiene prasugrel (60 mg/vial) y una sulfobutil éter β -ciclodextrina que tiene un grado medio de sustitución de aproximadamente 6,5 (CAPTISOL[®], 21 g/vial), proporcionada por CyDex Pharmaceuticals, Inc. (Lenexa, KS). El sólido liofilizado se prepara a partir de una solución que comprende tampón fosfato 100 mM que tiene un pH de aproximadamente 4. El sólido liofilizado se reconstituye inmediatamente antes de la administración por contacto del sólido con 10 ml a 100 ml de agua estéril, u otro diluyente farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una formulación de prasugrel que contiene de 0,6 mg/ml a 6 mg/ml de prasugrel y de 0,21 g/ml a 2,1 g/ml de la sulfobutil éter β -ciclodextrina. La formulación de prasugrel se administra a 3 perros con una dosis de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 1 mg de prasugrel por 1 kg de peso corporal) en forma de un bolo impulsado a través de una cánula venosa implantada previamente. En

Se administra a un grupo de animales de control una formulación de prasugrel que carece del derivado de ciclodextrina (EFFIENT[®], Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN). La formulación de prasugrel exenta de ciclodextrina se administra a 3 perros con una dosis de aproximadamente 1 mg/kg en forma de una sonda oral a través de un tubo estomacal. El tubo estomacal se aclara con agua corriente (10 ml) después de cada administración.

Diseño del estudio

Después de ayuno durante una noche, se administra morfina (1 mg/kg, s.c.) y los perros se colocan en anestesia general usando α -cloralosa (120 mg/kg, i.v.). La anestesia se mantiene mediante una infusión constante de α -cloralosa (35 mg/kg/h a 75 mg/kg/h, i.v.) a través de un catéter residente en la vena safena o cefálica. En la conclusión del experimento, se practica la eutanasia a los perros por sobredosis de barbiturato mientras se encuentran en anestesia general.

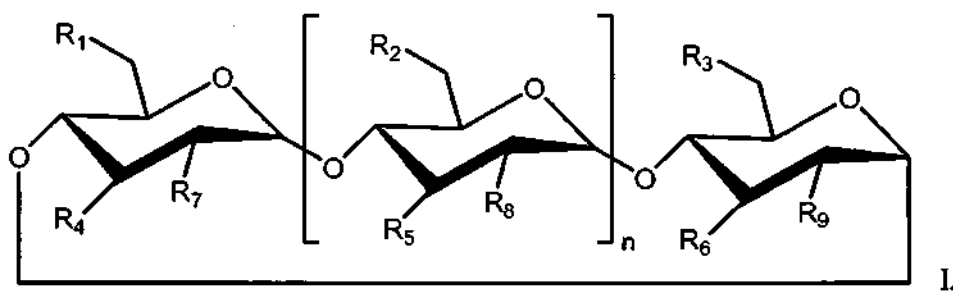
Se recogen muestras de sangre (aproximadamente 1 ml) a partir de una cánula venosa de dosis previa (línea basal) y a continuación a 10, 20, 30, y 60 minutos, y a 2, 3, y 5 horas después de la dosis de prasugrel. Las muestras de sangre se recogen en tubos de muestra con EDTA K3 para análisis farmacocinético. Los tubos de muestra se centrifugan en una centrífuga refrigerada y el plasma se almacena a -70 °C hasta que se lleva a cabo el análisis. Las concentraciones en plasma de prasugrel y sus metabolitos de tiol (Smith *et al.*, *Xenobiotica* 37:884-901 (2007)) se determinan usando cromatografía líquida acoplada a detección por espectrometría de masas (LC/MS/MS, Finnigan LCQ DECA, modo de electronebulización de ion positivo). Las muestras se preparan para la inyección mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo. Se puede usar el método indicado anteriormente u otro método adecuado.

También se recogen muestras de sangre (aproximadamente 10 ml) a partir de una cánula venosa en tubos de muestra con citrato sódico de dosis previa (línea basal) y a continuación a 10, 20, 30, 60 minutos, y a 2, 3, y 5 horas después de la dosis de prasugrel. Las determinaciones de agregación plaquetaria se llevan a cabo en estas muestras como se describe en Hennan *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 136:921-931 (2002). Específicamente, se retira sangre (10 ml) de una cánula en la vena femoral derecha en una jeringa de plástico que contiene una solución de citrato trisódico (3,7 %) como anticoagulante (1:10 de citrato con respecto a la sangre, v/v; concentración final, 0,37 % en volumen) para las determinaciones de agregación plaquetaria *ex vivo*. También se recoge sangre heparinizada (10 ml; 10 U/ml de sangre) para estudios de agregación plaquetaria. El recuento de células sanguíneas completas se determina con un contador celular H-10 (Texas International Laboratories, Inc.). Se diluye el plasma rico en plaquetas, el sobrenadante presente después de la centrifugación de la sangre completa anticoagulada a 1000 rpm durante 5 minutos (140 g), con plasma pobre en plaquetas para conseguir un recuento plaquetario de 200.000/mm³. El plasma pobre en plaquetas se prepara después de que se retire el plasma rico en plaquetas por centrifugación de la sangre remanente a 2000 g durante 10 minutos y descartando la capa celular del fondo. La agregación plaquetaria *ex vivo* se evalúa mediante métodos espectrofotométricos establecidos con un agregómetro de 4 canales (BioData-PAP-4, Bio Data Corp.) por registro del aumento de la transmisión de luz a través de una suspensión en agitación de plasma rico en plaquetas mantenida a aproximadamente 37 °C. La agregación se induce con ADP (20 mM). Se usa una concentración subagregatoria de epinefrina (550 nM) para cebar las plaquetas antes de la adición de los agonistas. Los valores de agregación plaquetaria se expresan como el porcentaje de la transmisión de luz estandarizada con respecto a la muestra de plasma rica en plaquetas (T = 0 % de transmisión de luz) y la muestra de plasma pobre en plaquetas (T = 100 % de transmisión de luz).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

5 prasugrel, y
un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



10 en la que n es 4, 5 o 6,
en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre:

15 -OH, un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado, un grupo -O-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, y un sacárido, y
en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 100:1 en peso con respecto al prasugrel.

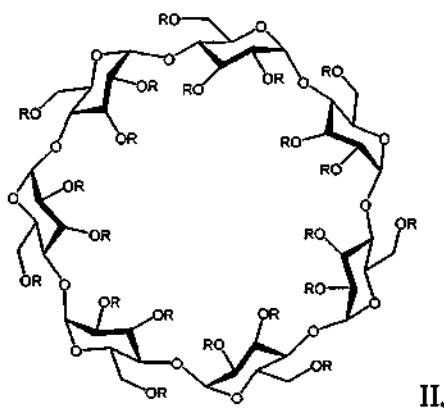
20 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 50:1 en moles con respecto al prasugrel.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que

25 a) la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una proporción de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 700:1 en peso con respecto al prasugrel; o
b) la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, y en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una proporción de al menos 700:1 en peso con respecto al prasugrel.

30 4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que

35 a) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ es un grupo -O-(C₃ hidroxisustituido); y/o
b) R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son independientemente un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H; y/o
c) al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ está sustituido con un grupo -O-(alquileo C₄ de cadena lineal)-SO₃⁻; y/o
d) el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



II,

40

en la que $R = (H)_{21-x}$ o $(-(CH_2)_4-SO_3-Na^+)_x$, preferentemente en la que $x = 6,0-7,1$.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un agente seleccionado entre: un vehículo, un diluyente, un conservante, un antioxidante, un segundo agente terapéutico, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente de tamponamiento, un agente de volumen, un agente potenciador de complejación, un citoprotector, un modificador de densidad, un electrolito, un aroma, una fragancia, un adyuvante de liofilización, un plastificante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente estabilizante, un edulcorante, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la volatilidad, un modificador de la viscosidad, y combinaciones de los mismos.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que tiene una etiología asociada a agregación plaquetaria, en un sujeto con necesidad de la misma, preferentemente por administración de una dosis de mantenimiento de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de prasugrel o una dosis de carga que comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre: un síndrome coronario agudo, un infarto de miocardio reciente, una apoplejía reciente, una enfermedad arterial periférica establecida, infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, una intervención coronaria percutánea reciente, una angioplastia reciente, una tromboembolia, una embolia pulmonar, una trombosis venosa profunda, aterosclerosis, diabetes mellitus, un suceso isquémico transitorio, un suceso isquémico secundario, muerte vascular con enfermedad arterial periférica establecida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, angina de pecho, arritmia cardíaca, crisis debida a anemia de células falciformes, y combinaciones de los mismos.

8. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, comprendiendo el uso

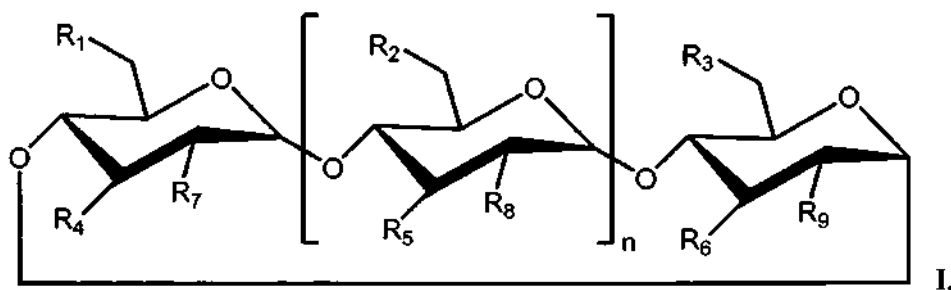
a) administrar al sujeto un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifonnación de células falciformes, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A₂, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, y combinaciones de los mismos; y/o

b) administrar al sujeto un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, diclofenaco, droxicam, etolodaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostínilo, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfpirazona, abciximab, eptifibatida, tirofiban, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa, saruplase, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatrobán, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartrán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipyridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril,trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecatotril, candoxatril, ecatotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótico, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinux, danaparoide, sulodexida, dermatán sulfato, un pentasacárido sintético, una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetralil, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloमारol, warfarina, clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, hidroclorotiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, nadolol, nebivolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procainamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocainida, encainida, flecainida, lorcainida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunaftina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de una forma de dosificación unitaria que comprende:

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel, y

un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



5 en la que n es 4, 5 o 6,
en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre:

10 -OH, un grupo -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃⁻ de cadena lineal o ramificado, un grupo -O-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, un grupo -S-(C₁-C₁₀) de cadena lineal, ramificado, o cíclico opcionalmente sustituido, y un sacárido, y en la que el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 100:1 en peso con respecto al prasugrel, en la que preferentemente la forma de dosificación unitaria comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de prasugrel o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg de prasugrel.

15 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación unitaria es un sólido, en la que preferentemente el sólido es un sólido liofilizado o un sólido secado por pulverización aséptica.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que

20 a) el prasugrel está en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 2 % p/v, el derivado de ciclodextrina está en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4, en la que preferentemente la forma de dosificación unitaria comprende un tampón 0,1 M, en la que el prasugrel en la forma de dosificación unitaria se degrada un 10 % o menos durante un periodo de 24 horas; o

25 b) el prasugrel está en una concentración de aproximadamente un 0,005 % a aproximadamente un 1 % p/v, el derivado de ciclodextrina está en una concentración de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % p/v, y la forma de dosificación unitaria es una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, en la que preferentemente la forma de dosificación unitaria comprende un tampón 0,1 M, en la que el prasugrel en la forma de dosificación unitaria se degrada un 20 % o menos durante un periodo de 24 horas.

30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para tratar a un sujeto con necesidad de la misma, comprendiendo el método administrar por vía oral o parenteral la forma de dosificación unitaria al sujeto con necesidad de la misma.

35 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en un método para valorar una dosis terapéuticamente eficaz de prasugrel en un sujeto con necesidad de la misma, comprendiendo el método: administrar por vía parenteral una primera dosis de la composición farmacéutica al sujeto con necesidad de la misma; determinar la capacidad de respuesta del sujeto a la primera dosis de la composición farmacéutica; y administrar por vía parenteral una segunda dosis de una composición farmacéutica al sujeto, en la que la segunda dosis comprende una cantidad aumentada o disminuida de prasugrel en comparación con la primera dosis, comprendiendo además preferentemente: repetir la determinación, y administrar por vía parenteral dosis adicionales de la composición farmacéutica hasta que se consiga una eficacia terapéutica deseada.

45 14. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que el sujeto con necesidad de la misma padece un trastorno seleccionado entre: un síndrome coronario agudo, un infarto de miocardio reciente, una apoplejía reciente, una enfermedad arterial periférica establecida, infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, una intervención coronaria percutánea reciente, una angioplastia reciente, una tromboembolia, una embolia pulmonar, una trombosis venosa profunda, aterosclerosis, diabetes mellitus, un suceso isquémico transitorio, un suceso isquémico secundario, muerte vascular con enfermedad arterial periférica establecida, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, angina de pecho, arritmia cardíaca, crisis debida a anemia de células falciformes, y combinaciones de los mismos.

55

15. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, mediante

a) administración a un sujeto de un agente terapéutico seleccionado entre: un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor selectivo del factor Xa, un inhibidor directo de trombina, un análogo de prostaglandina, un inhibidor de difosfato de adenosina (ADP), un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antiplaquetario, un inhibidor o antagonista de glicoproteína IIb/IIIa, un agente antifonnación de células falciformes, un agente hemorreológico, un agente trombolítico, una enzima trombolítica, un inhibidor de la biosíntesis de tromboxano A₂, un antagonista de tromboxano, un inhibidor de ciclooxigenasa, un antagonista de angiotensina, un antagonista de endotelina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un inhibidor de endopeptidasa neutra, un anticoagulante, un diurético, un activador del plasminógeno tisular, un activador del plasminógeno tisular modificado, un modificador de la respuesta biológica, una estatina, un agente bloqueador de los canales de calcio, un agente antiarrítmico, un agonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, y combinaciones de los mismos; y/o

b) administración a un sujeto de un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un análogo o derivado de prasugrel, clopidogrel, diclofenaco, droxicam, etolodaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, isoxicam, ketoprofeno, lornoxicam, meloxicam, mefenamato, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tenoxicam, apixabán, otamixabán, rivaroxabán, eptifibatida, beraprost, prostaciclina, iloprost, treprostinilo, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, cloricromeno, ditazol, indobufeno, picotamida, sulfínpirazona, abciximab, eptifibatida, tirofiban, cetiedilo, alteplasa, anistreplasa, brinasa, drotrecogina alfa, monteplasa, reteplasa, saruplase, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, fibrinolisina, ancrod, aspirina, picotamida, ramatrobán, seratrodist, aloxiprina, carbasalato cálcico, celecoxib, ibuprofeno, rofecoxib, candesartán, eprosartán, irbesartrán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, ambrisentán, atrasentán, bosentán, sitaxentán, tezosentán, cilostazol, dipiridamol, enoximona, milrinona, captopril, enalapril, enalaprilat, espirapril, quinapril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, lisinopril, moexipril, benazapril, candoxatril, ecadotril, candoxatril, ecadotril, heparina sin fraccionar, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, fondaparina, fragmín, melagatrán, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, defibrótido, ramatrobán, antitrombina III, fondaparinux, idraparinux, danaparoide, sulodexida, sulfato de dermatán, un pentasacárido sintético, una hirudina, disulfatohirudina bivalirudina, desirudina, lepirudina, acenocumarol, cumatetralil, dicumarol, bismacetato de etilo, fenprocumón, clorindiona, difenadiona, fenindiona, tiocloamarol, warfarina, clorotiazida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiazida, hidroclorotiazida, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, bepridil, verapamilo, dofetilida, ibutilida, metoprolol, propranolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvediol, nadolol, nebivolol, timolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procaínamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocainida, encainida, flecainida, lorcaínida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilio, bunaftina, dofetilida, sotalol, adenosina, atropina, digoxina, doxazosina, terazosina, prazosina, y combinaciones de los mismos.

16. La composición farmacéutica para su uso en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, comprendiendo el método diluir la forma de dosificación unitaria con un vehículo acuoso, y a continuación administrar por vía parenteral la forma de dosificación unitaria diluida, en la que preferentemente la forma de dosificación unitaria se selecciona entre: una dosificación unitaria líquida concentrada, una dosificación unitaria sólida liofilizada, una dosificación unitaria sólida secada por pulverización aséptica, y una dosificación unitaria reconstituible.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en un método para disminuir el tiempo de inicio terapéutico de prasugrel después de la administración del mismo, comprendiendo el método administrar por vía oral o parenteral la composición farmacéutica a un sujeto con necesidad de la misma, en el que el tiempo de inicio terapéutico del prasugrel provisto por la composición administrada por vía oral o parenteral es menor que el tiempo de inicio terapéutico del prasugrel provisto por una composición de referencia administrada por vía oral que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de prasugrel.

FIG. 1

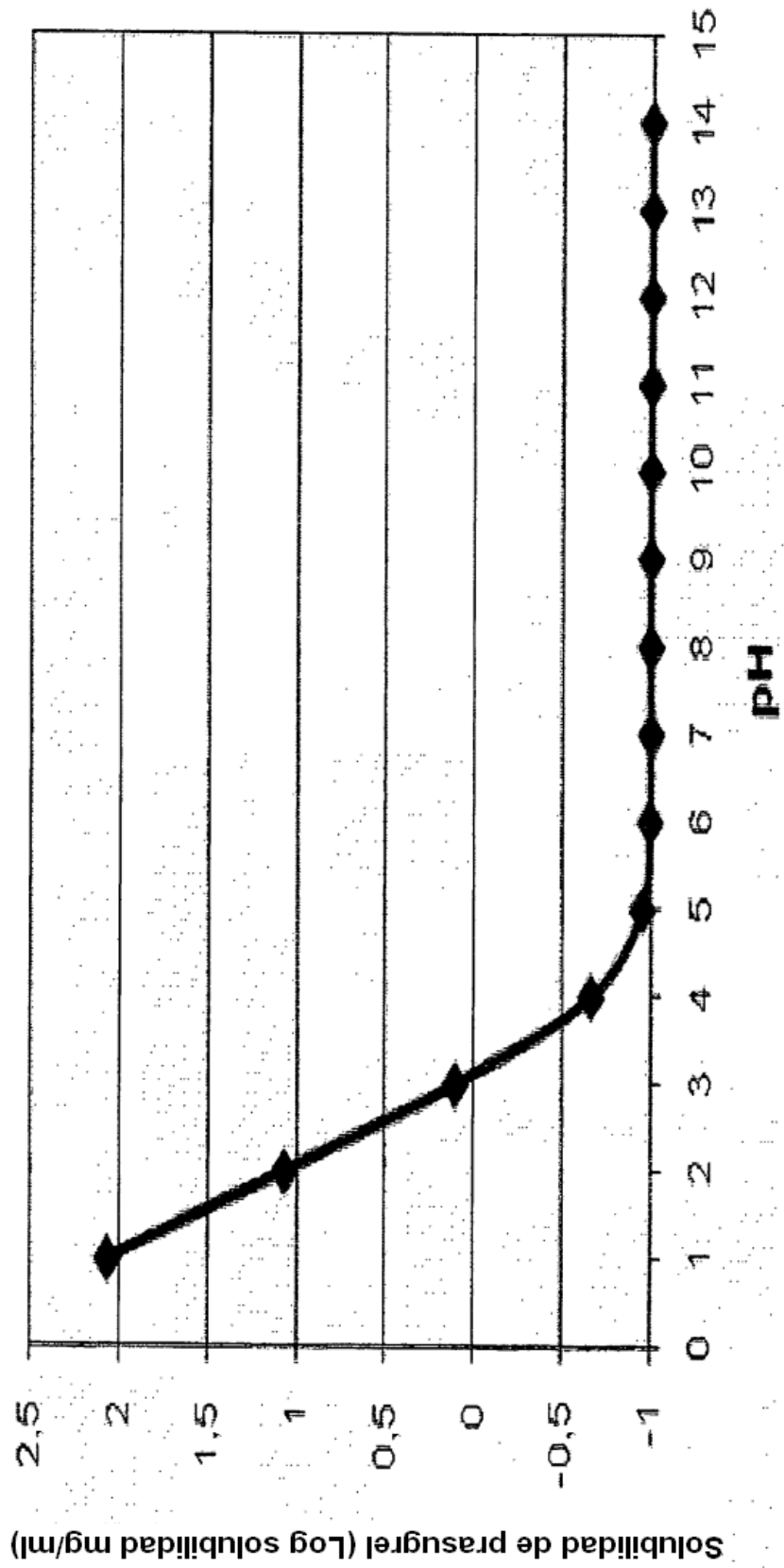


FIG. 2

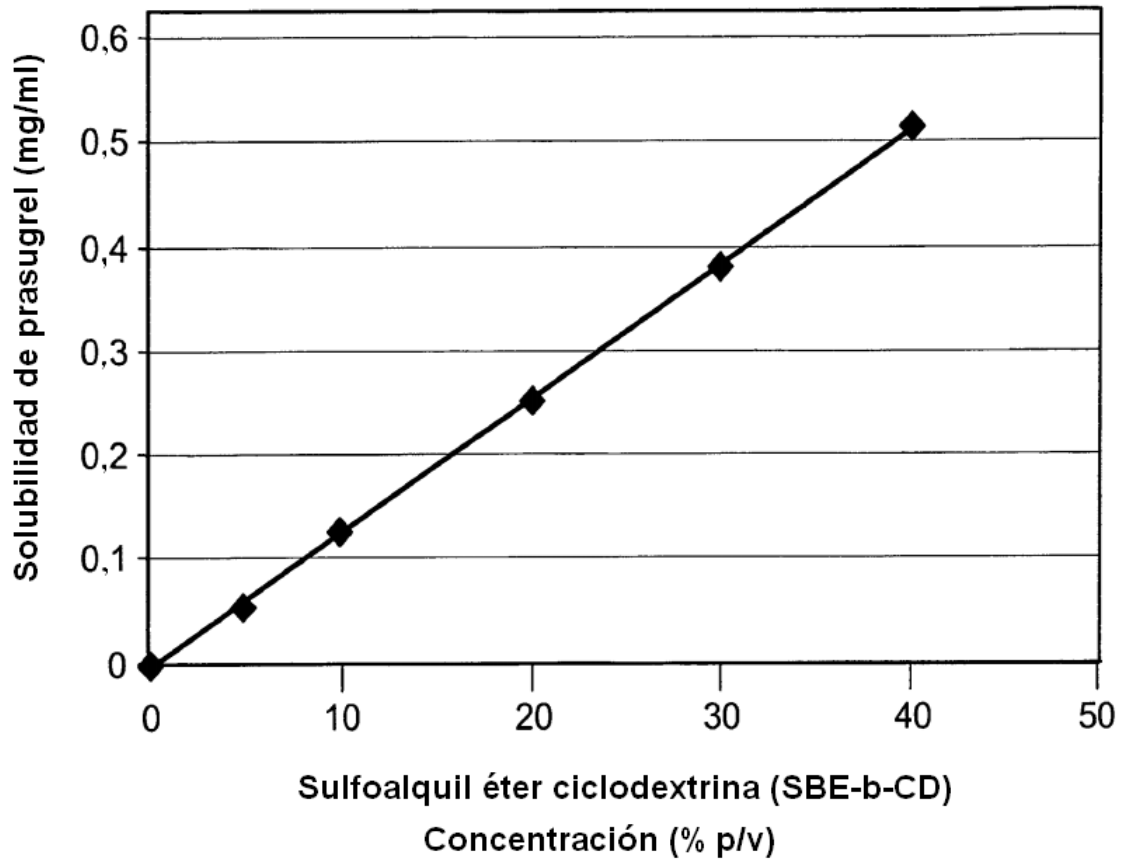


FIG. 3

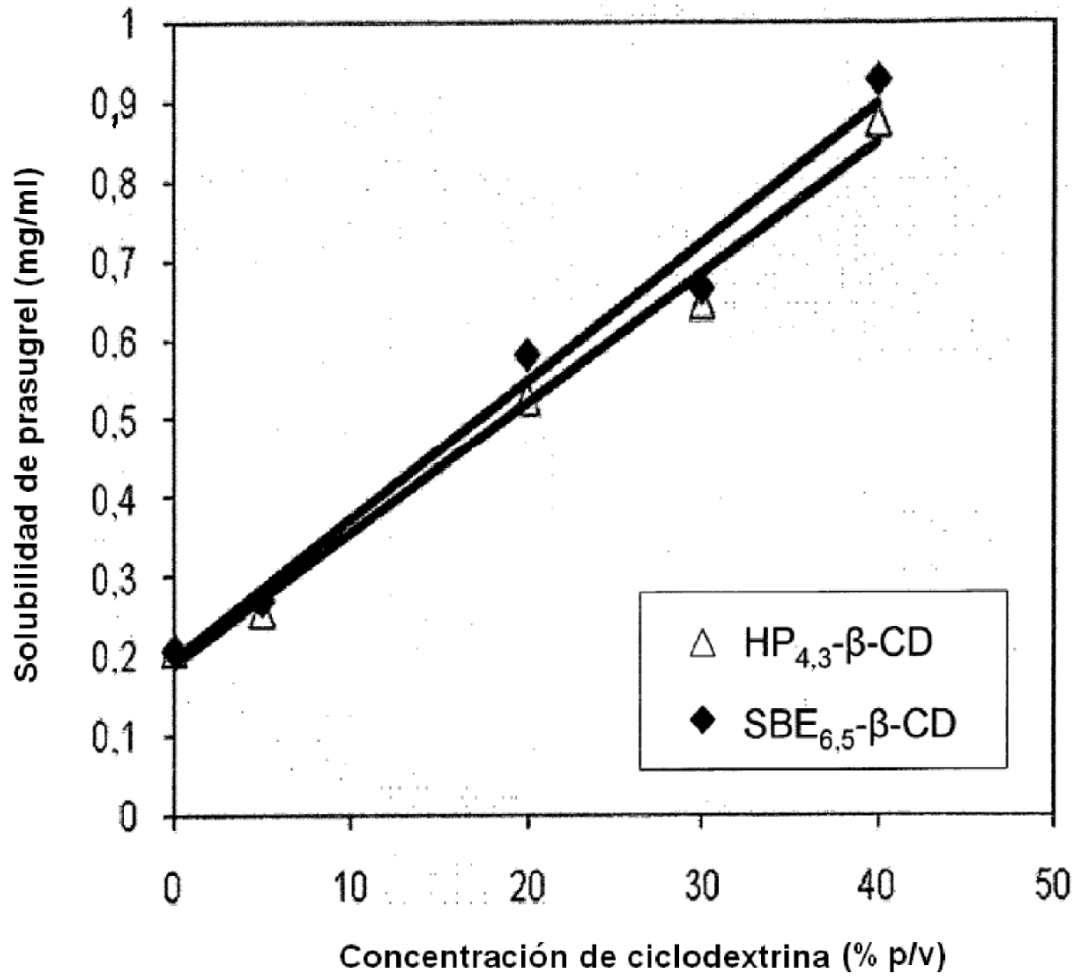


FIG. 4

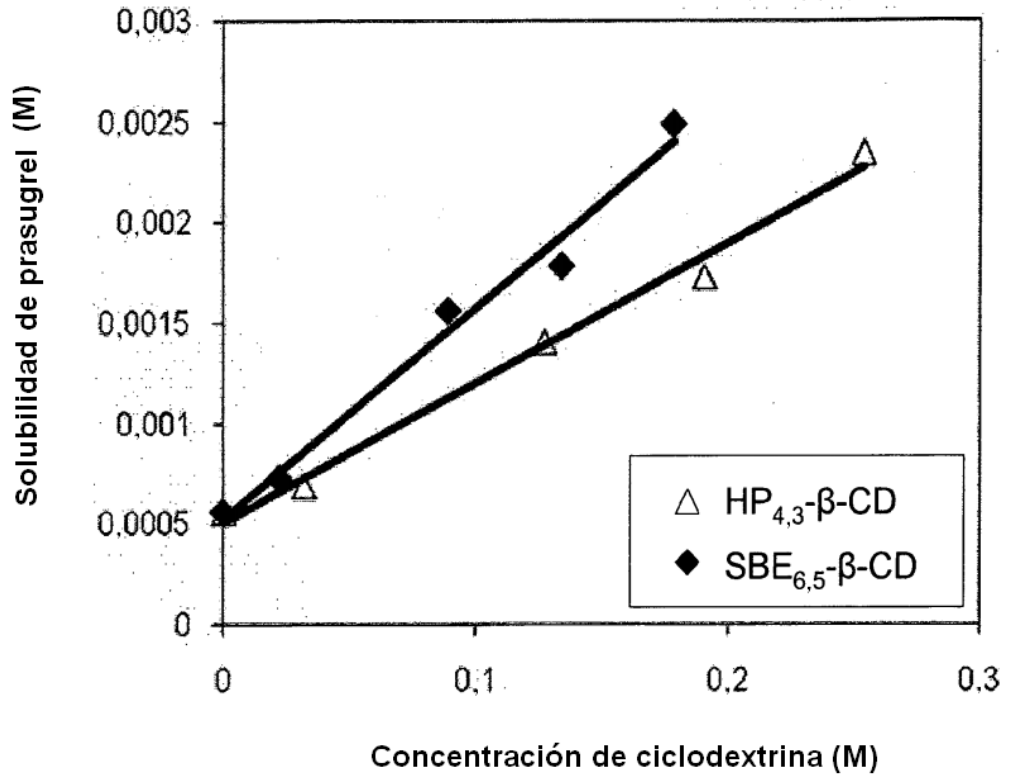


FIG. 5

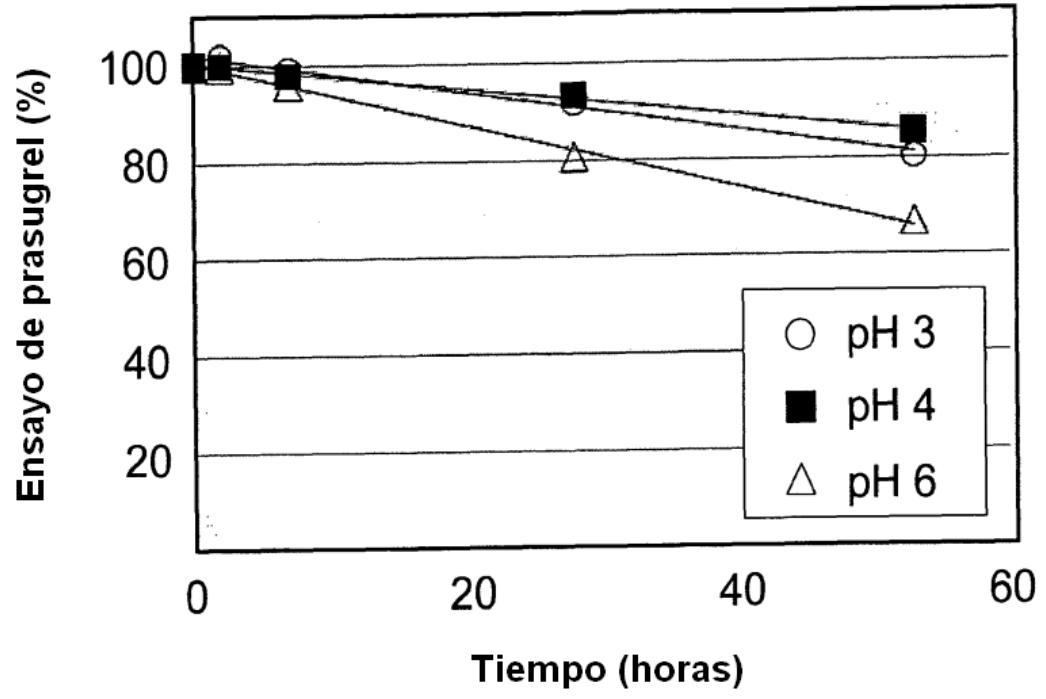


FIG. 6

