

FORMULACIONES LÍQUIDAS DE TASIMELTEÓN Y MÉTODOS PARA SU USO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º de serie 62/947,774, presentada el 13 de diciembre de 2019, 62/972,902, presentada el 11 de febrero de 2020, y 63/119,488, presentada el 30 de noviembre de 2020, cada una de las cuales se incorpora a la presente como si estuviera incluida en su totalidad en el presente documento.

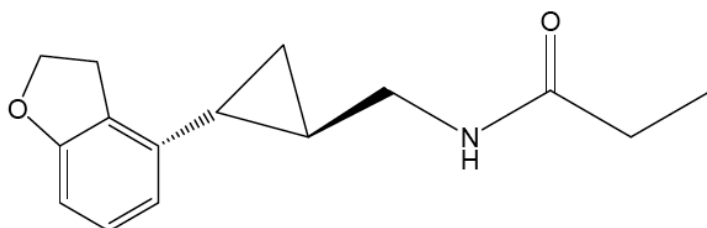
Antecedentes de la invención

La presente invención proporciona formulaciones ingeniosas desde el punto de vista farmacéuticos que comprenden suspensiones líquidas de tasimelteón (véase la patente estadounidense 5,856,529, reivindicación 7) o trans-N-[[2-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)cicloprop-1-il]metil]propanamida, que es el ingrediente activo de HETLIOZ®, un medicamento aprobado para su uso en el trastorno de sueño-vigilia distinto de 24 horas (Non-24) y está disponible comercialmente como una forma de dosis oral sólida, es decir, cápsulas que contienen 20 mg de tasimelteón.

La preparación de una suspensión ingeniosa desde el punto de vista farmacéutico de un medicamento que es adecuado para la administración a pacientes, particularmente como una formulación líquida, presenta una variedad de desafíos, los más comunes de los cuales pueden ser estabilidad física, uniformidad de contenido, sedimentación, aglomeración, resuspendibilidad, crecimiento de cristales y sabor u olor indeseables. Véase Alok K. Kulshreshtha,

Onkar N. Singh y G. Michael Wall (Eds.), "Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing". La preparación de una suspensión líquida ingeniosa desde el punto de vista farmacéutico de tasimelteón adecuada para la administración a un paciente, particularmente pediátrico, se complica especialmente por factores tales como el sabor desagradable del tasimelteón, la necesidad de lograr una viscosidad adecuada para medir y administrar una dosis unitaria eficaz en un volumen adecuado de líquido, la estabilidad química de las formulaciones líquidas de tasimelteón, su velocidad de disolución y solubilidad en un vehículo líquido, y la opacidad de las formulaciones líquidas preparadas como suspensiones de tasimelteón. Lograr una formulación ingeniosa desde el punto de vista farmacéutico de tasimelteón requiere abordar de manera exitosa cada uno de dichos factores de complicación, y al mismo tiempo asegurarse de que la formulación resultante se pueda fabricar fácilmente.

Hasta ahora, en la patente estadounidense 5.856.529 (por ejemplo, columna 17) se informó que las composiciones farmacéuticas de medicamentos como el tasimelteón, se podrían preparar en formulaciones adecuadas para administración por vía oral, lo que incluye composiciones con un vehículo líquido utilizado para preparar un jarabe o una suspensión líquida acuosa en la que se podrían utilizar aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes y conservantes, así como agentes saborizantes y/o colorantes.



Tasimelteón

Tal como se conoce en la técnica, el tasimelteón se puede preparar como un polvo de blanco a blanquecino con un punto de fusión de alrededor de 78° C (DSC). Es sumamente soluble en etanol al 95 %, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, polietilenglicoles (PEG-300 y PEG-400), pero poco soluble en agua. El pH natural de una solución saturada de tasimelteón en agua es 8.5 y su solubilidad acuosa no se ve afectada sustancialmente por el pH.

Breve Descripción de la Invención

La invención descrita en la presente memoria proporciona composiciones líquidas ingeniosas desde el punto de vista farmacéutico que comprenden tasimelteón en una suspensión acuosa en la que un volumen predeterminado de la composición farmacéutica (por ejemplo, de 0.35 a 10 ml) proporcionará una dosis unitaria del ingrediente activo suspendido en ella, de modo que una o más de dichas dosis unitarias administradas a una persona proporcionarán una cantidad de tasimelteón que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección para la cual se administra el medicamento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una suspensión acuosa homogénea de tasimelteón que puede incluir uno o más agentes de suspensión y uno o más agentes para enmascarar el sabor. A modo de ejemplo, dichas composiciones pueden incluir como agente de suspensión un agente celulósico. Las viscosidades típicas de las suspensiones son menores o iguales a alrededor de 150 centipoise (cp) en condiciones ambientales.

Una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente puede formularse para que tenga una gravedad específica de más de 1 a alrededor de

1.5 en condiciones ambientales. Además, dichas formulaciones pueden incluir adicionalmente uno o más agentes que imparten opacidad y uno o más tensoactivos, tales como un tensoactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 80.

Una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente puede ser aquella en la que los agentes de suspensión útiles en las presentes composiciones son uno o más de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboxipropilmetilcelulosa de sodio (CPMC) o carboximetilcelulosa de sodio y celulosa microcristalina. A modo de ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender un agente que imparte opacidad, un edulcorante y un antioxidante, en el que el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, o sales de estas. De manera alternativa, el agente de suspensión puede ser celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. Por ejemplo, los agentes de suspensión pueden ser (1) celulosa microcristalina para la cual el diámetro del 60 % de las partículas de celulosa microcristalina (el D_{60}) es inferior a $0.2\ \mu\text{m}$ y (2) carboximetilcelulosa sódica.

Una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente puede ser aquella en la que los agentes de suspensión pueden ser celulosa microcristalina Avicel® RC-591 y carboximetilcelulosa sódica.

Un ejemplo de una composición farmacéutica de la presente invención es una que comprende un agente que imparte opacidad, que es el manitol.

Una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente puede ser aquella en la que el agente para enmascarar el sabor es un edulcorante. El edulcorante puede incluir un monosacárido o un disacárido y un edulcorante de alta intensidad, por ejemplo, estevia, aspartame, sucralosa, neotame,

acesulfame de potasio (Ace-K), sacarina, advantame o un ciclamato. Más específicamente, el monosacárido o disacárido puede ser sacarosa y la concentración total de sólidos es inferior a 500 mg/ml. Como ejemplo, la concentración de manitol puede ser menor que 200 mg/ml y la concentración de sacarosa puede ser <300 mg/ml, por ejemplo, la concentración de manitol puede ser no mayor que 100 mg/ml y la concentración de sacarosa puede ser no mayor que 200 mg/ml, y la concentración total de sólidos puede ser no mayor que 350 mg/ml.

De acuerdo con lo anterior, estas composiciones que contienen tasimelteón pueden comprender:

(1) un tensoactivo no iónico que es polisorbato 80, que está presente en una concentración de 0.5 a 5 mg/ml e incluye una concentración de 1 a 3 mg/ml (o más preferentemente 1 a 2 mg/ml o más preferentemente aproximadamente 1 mg/ml). Una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente puede incluir aquella en la que: el tasimelteón está presente en una concentración de 1 a 6 mg/ml, 2 a 5 mg/ml, 1 mg/ml o 4 mg/ml.

(2) el tasimelteón está presente en una concentración de 1 a 6 mg/ml o 2 a 5 mg/ml o 1 mg/ml o 4 mg/ml y un agente de suspensión, que es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, que está presente en una concentración de (1) 0 a 30 mg/ml o 10 a 20 mg/ml o 20 mg/ml.

(3) manitol presente como un agente que imparte opacidad en una concentración (1) no más de 200 mg/ml o (2) menos de 200 mg/ml o (3) 50 a 100 mg/ml o (4) 100 mg/ml; sacarosa presente como un edulcorante en una concentración de (1) no más de 300 mg/ml o (2) menos de 300 mg/ml o (3) 150 a 250 mg/ml o (4) 200 mg/ml; un edulcorante de alta intensidad; polisorbato

presente como un tensoactivo no iónico en una concentración de (1) 1 a 5 mg/ml o (2) 1 a 3 mg/ml o (3) 2 mg/ml; un antioxidante, cloruro de sodio y un agente saborizante.

Las composiciones anteriores se pueden formular para mostrar un nivel de pH deseado. Preferentemente, estas composiciones se formulan para lograr un pH deseado de 4.0 ± 0.5 . Además, las composiciones formuladas con las especificaciones anteriores están pensadas para exhibir las siguientes especificaciones de liberación:

(1) Estabilidad: Después del almacenamiento en cada uno de (1) 5 ± 3 °C, (2) 25 ± 2 °C (a 60 ± 5 % de humedad relativa) y (3) 40 ± 2 °C (a 75 ± 5 % de humedad relativa) durante períodos sucesivos de uno, dos o tres meses, las impurezas totales utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) no son más de 1.5 por ciento en peso, no más de 0.5 por ciento en peso con respecto a las impurezas conocidas y no más de 0.2 por ciento en peso con respecto a las impurezas no especificadas;

(2) Viscosidad: 5 a 30 centapoise (cp o cps), por ejemplo, alrededor de 20 cps (en condiciones ambientales);

(3) Gravedad específica: 1.1 a 1.3 mg/ml;

(4) pH: 4.0 a 5.0;

(5) Distribución del tamaño de partícula: $D_{90} = 100$ a $150 \mu\text{m}$, $D_{50} = 50$ a $70 \mu\text{m}$ y $D_{10} = 15$ a $40 \mu\text{m}$.

(6) Disolución: mayor o igual al 90 % después de revolver durante 15 minutos (a 50 revoluciones por minuto (rpm)) en HCl 1N.

La descripción anterior con respecto a la "distribución del tamaño de partícula" se refiere al porcentaje de partículas dentro de una muestra que tienen

un diámetro que es mayor, menor o igual que el lado físico indicado, por ejemplo, $D_{50} = 50$ a $70\ \mu\text{m}$ se refiere a una muestra en la que el diámetro del 50 % de las partículas en el mismo lote tienen un diámetro entre 50 y 70 micrómetros. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la distribución de tamaño de partícula se refiere a mediciones realizadas a las partículas de tasimelteón suspendidas en las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente. Dichas mediciones de tamaño de partícula se pueden realizar usando técnicas de difracción láser, tales como detección de dispersión de luz láser con un equipo Malvern Mastersizer 2000 o Malvern Mastersizer 3000.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar el síndrome de Smith-Magenis (SMS) en un paciente que lo necesita, el método comprende: determinar la masa corporal de un paciente; y en el caso de que la masa corporal del paciente sea igual o inferior a 28 kg, administrar al paciente, una vez al día, una primera dosis de tasimelteón igual a 0.7 mg/kg; o en el caso de que la masa corporal del paciente sea superior a 28 kg, administrar al paciente, una vez al día, una segunda dosis de tasimelteón igual a 20 mg.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características de la invención se entenderán más fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada de los diversos aspectos de la invención tomados junto con los dibujos adjuntos que representan diversas modalidades y aspectos de la invención, en los que:

La figura 1 muestra una gráfica de la dosis eficaz de formulaciones líquidas de tasimelteón en función de la masa corporal del paciente.

La figura 2 muestra representaciones gráficas de varias etapas en la administración de formulaciones líquidas de tasimelteón de acuerdo con

modalidades de la invención.

Se observa que los dibujos no están a escala. Se pretende que los dibujos representen solo aspectos típicos de la invención y, por lo tanto, no se debe considerar que limitan el alcance de la invención.

Descripción detallada de la invención

La preparación de una suspensión líquida de tasimelteón, ingeniosa desde el punto de vista farmacéutico, presenta una cantidad de dificultades, cada una de las cuales se aborda en las composiciones descritas a continuación.

Sabor

La solubilidad de Tasimelteon en agua es ~1 mg/ml. Sin embargo, en presencia de excipientes de formulación, es probable que el fármaco sea esencialmente insoluble en la mayoría de las formulaciones en suspensión. Sin embargo, una cantidad mínima se disuelve, y añade un sabor amargo a la formulación, que es difícil de enmascarar. Por consiguiente, se considera que los siguientes enfoques de formulación mejoran el sabor.

- Inclusión de una combinación de sacarosa, sucralosa y cloruro de sodio como agentes edulcorantes/enmascarantes del sabor.

- Inclusión de Avicel® RC-591, un polímero hidrófilo como agente de suspensión, que se hidrata y se expande en presencia de agua. Se necesita cierta cantidad de agua para hidratar y dispersar adecuadamente el polímero, más una cantidad adicional de agua es necesaria para disolver el ácido ascórbico y el benzoato de sodio. Como resultado, la cantidad de agua disponible para disolver la sacarosa es limitada, por lo que se identificó 200 mg/ml de sacarosa como la cantidad máxima que podría disolverse.

- Dado que no es posible aumentar la concentración de sacarosa por

encima de 200 mg/ml, la sacarosa también se incluye como un agente edulcorante en cantidad de 1 mg/ml, lo que hace que el sabor sea más dulce y, por lo tanto, ayuda a enmascarar mejor el sabor amargo.

- Además, la inclusión de cloruro de sodio enmascara el sabor amargo y también mejora el sabor general en una concentración de 5 mg/ml.

Viscosidad

Con el fin de mantener las partículas del principio activo tasimelteón en un estado suspendido uniformemente tras la agitación, es necesario identificar un agente formador de viscosidad adecuado y su nivel óptimo.

La metilcelulosa-A15C, la metilcelulosa-A4M y el Avicel® RC-591 (celulosa microcristalina/CMC sódica) son útiles como agentes de suspensión. Ambos grados de metilcelulosa producen suspensiones que contienen partículas de polímero que no están completamente hidratadas y su viscosidad es alta, lo que afecta negativamente sus tasas de disolución.

Avicel® RC-591 en una concentración de 6 mg/ml y sin homogeneización proporciona características fisicoquímicas deseables, tales como disolución rápida, redispersión completa tras agitación suave de los frascos de suspensión almacenados y uniformidad de contenido satisfactoria.

Estabilidad química

El tasimelteón es susceptible a la degradación oxidativa, lo que da lugar a la formación de tres productos de degradación, por lo que se requiere un antioxidante en la formulación.

Los antioxidantes como el bisulfito de sodio y el sulfito de sodio se consideraron inicialmente, pero tienen el potencial de causar reacciones alérgicas en los niños.

El ácido ascórbico se somete preferentemente a oxidación, evitando así la oxidación del tasimelteón, pero también imparte un color amarillo a la suspensión en el almacenamiento, especialmente cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante >3 meses, que es la condición de almacenamiento acelerado para los productos almacenados a temperatura ambiente (se necesitan 6 meses de estabilidad satisfactoria a 40 °C/75 % HR para justificar el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente/25 °C/60 % HR). Debido al cambio de color de blanco/blanquecino a amarillo después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % HR, es necesario almacenar la suspensión a 5 °C, para lo cual la condición de almacenamiento acelerado es 25 °C/60 % HR y se dispone de hasta 6 meses de datos de estabilidad satisfactorios en esta condición de almacenamiento (es decir, el cambio de color es de blanco/blanquecino a ligeramente amarillo).

Disolución

La velocidad de disolución inicial de las formulaciones de suspensión de prototipo fue rápida (es decir, similar a las formulaciones de cápsulas HETLIOZ®), pero la disolución se volvió más lenta con el almacenamiento en las muestras de estabilidad.

El polisorbato 80 se evaluó como un tensoactivo/potenciador de disolución y se descubrió que mejoraba el perfil de disolución inicial, pero tras el almacenamiento, varias formulaciones prototipo que contenían polisorbato 80 presentaron una disolución más lenta.

Solo una formulación prototipo (que contiene tasimelteón 4 mg/ml; sacarosa 200 mg/ml; manitol 100 mg/ml; Avicel® RC-591 20 mg/ml; sabor a cereza 5 mg/ml; ácido ascórbico 3 mg/ml; benzoato de sodio 3 mg/ml; sucralosa

1 mg/ml; y agua purificada c.s.p. a 1 ml) proporciona resultados satisfactorios con respecto a la aspecto de la suspensión, valoración de tasimelteón, disolución, impurezas/productos de degradación y redispersabilidad. Con base en resultados de estabilidad satisfactorios, esta formulación se seleccionó para su uso en estudios clínicos.

Opacidad

Dado que la concentración de tasimelteón en la suspensión es de solo 4 mg/ml, el aspecto de la suspensión es más bien translúcido y no es similar a la suspensión, por lo que se utiliza manitol a 100 mg/ml como agente que imparte opacidad.

Aunque la solubilidad del manitol es de ~200 mg/ml en agua, es probable que la solubilidad sea mucho menor en la formulación debido a la presencia de sacarosa, ácido ascórbico, benzoato de sodio y Avicel® RC591, que se disuelven o hidratan. Esto limita la solubilidad del manitol en la formulación, que permanece en forma de partículas no disueltas e imparte opacidad a la suspensión. Es probable que una pequeña cantidad de manitol se disuelva en la formulación en suspensión y, por lo tanto, aumente la dulzura general.

Proceso de fabricación

Debido a que la formulación contiene varios ingredientes que se disuelven o dispersan en lotes de agua purificada, se preparan porciones separadas de ingredientes de formulación (es decir, se disolvió sacarosa en agua caliente [porción 1]; se disolvió/dispersó y homogeneizó el tasimelteón, benzoato de sodio, ácido ascórbico, sucralosa, polisorbato 80 y manitol [porción 2]; y se dispersó Avicel® RC-591 en agua simplemente agitándolo sin homogeneización [porción 3]). Las tres porciones luego se mezclan para lograr una suspensión

uniforme final.

La dispersión del polímero Avicel® RC-591 se prepara simplemente agitando el polímero en una parte de la cantidad de agua del lote sin homogeneización. Cuando la dispersión del polímero se homogeneiza, se vuelve demasiado viscosa, lo que afecta negativamente la velocidad de disolución.

Debido al bajo punto de fusión del tasimelteón (~70 °C), es necesario mantener la temperatura de la suspensión en el rango de 50–55 °C para evitar que el fármaco se derrita.

La preparación de formulaciones farmacéuticas líquidas de tasimelteón para su uso en administración por vía oral puede requerir cantidades indeseablemente grandes de disolvente para asegurar que el ingrediente activo permanezca en un estado homogéneo, disuelto, particularmente en la situación donde el ingrediente activo en la formulación tiene solubilidad acuosa limitada. Para abordar la posibilidad de que se requieran niveles inaceptables de disolvente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende tasimelteón que se formula como una suspensión líquida acuosa que permite que una o más dosis unitarias de tasimelteón se limiten a un volumen óptimo (por ejemplo, 0.35 ml a 10 ml de suspensión líquida). Más específicamente, una modalidad de la presente invención permite que una única dosis contenga una cantidad de tasimelteón que es eficaz para tratar a la persona a quien se le administra el medicamento.

Dicha suspensión se prepara mezclando el tasimelteón con un agente de suspensión en agua. Se preparan suspensiones que pueden ser homogéneas, es decir, el tasimelteón está uniformemente disperso, y que pueden ser altamente estables. Estas suspensiones líquidas de tasimelteón emplean

tasimelteón que está finamente dividido y es capaz de dispersarse dentro de la suspensión. Además, el tasimelteón suspendido se encuentra esencialmente sin disolver (por ejemplo, al menos más de 50 %, 75 % o 90 % sin disolver) en el vehículo acuoso de la formulación.

En modalidades ilustrativas, el tasimelteón se dispersa de forma homogénea o casi homogénea al batir o agitar la composición farmacéutica. La composición farmacéutica tiene una viscosidad lo suficientemente baja como para que se pueda administrar por vía oral mediante cuchara, taza, jeringa, popote, gotero farmacéutico o similares y se pueda tragar fácilmente, incluso por individuos que tienen dificultad para tragar una píldora o cápsula, por ejemplo, algunos pacientes pediátricos, ancianos o discapacitados.

En modalidades ilustrativas, como se indicó anteriormente, la concentración de tasimelteón en las suspensiones líquidas de la invención es de uno a seis mg/ml. Dichas modalidades incluyen concentraciones que son de dos a cinco mg/ml, o aproximadamente 4 mg/ml (por ejemplo, 3.5 a 4.5 mg/ml), o aproximadamente 1 mg/ml (por ejemplo, 0.5 a 1.5 mg/ml).

En modalidades ilustrativas, el vehículo líquido es una solución acuosa que comprende un agente de suspensión y un agente para enmascarar el sabor. Los agentes de suspensión son sustancias añadidas a una suspensión para aumentar la viscosidad y retardar la sedimentación. Los ejemplos de dichos agentes incluyen agentes de suspensión celulósicos, arcillas (que incluyen, por ejemplo, bentonita y silicatos), gomas de polisacáridos (que incluyen goma xantana, acacia o goma arábica y tragacanto), otros polisacáridos (que incluyen agar y carragenano), polímeros sintéticos (que incluyen carbómero, polivinilpirrolidona o PVP y copolímeros de PVP tales como PVP-acetato de vinilo

o PVP-VA) y gelatina. Los agentes de suspensión en las composiciones farmacéuticas son generalmente eficaces cuando están presentes en un intervalo de concentración de 1 a 5 %.

Los agentes de suspensión celulósicos pueden agregar características mejoradas a la composición farmacéutica con respecto a otros tipos de agentes de suspensión. Estos incluyen una mejor estabilidad, una sedimentación reducida o una mejor homogeneidad. Los ejemplos de agentes de suspensión celulósicos son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboxipropilmetilcelulosa de sodio (CPMC), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y celulosa en polvo. Las composiciones farmacéuticas con propiedades particularmente ventajosas se pueden obtener usando metilcelulosa A15C hidroxipropilmetilcelulosa y también con celulosa microcristalina Avicel® RC-591 + carboximetilcelulosa de sodio.

En una modalidad ilustrativa, el agente de suspensión comprende partículas de polvo compacto que comprenden microcristales de celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa de sodio (CMC), por ejemplo, el producto comercializado como Avicel® RC-591 MCC + CMC de sodio (FMC Corporation, Filadelfia, PA), que comprende partículas de microcristales que tienen un tamaño de partícula $D_{60} < 0.2 \mu\text{m}$, en donde las partículas son suficientemente compactas, por lo que una partícula que tiene $30 \mu\text{m}$ de diámetro contiene aproximadamente 600 millones de microcristales de MCC+CMC que tienen aproximadamente $0.1 \mu\text{m}$ de diámetro. Otros agentes de suspensión de MCC+CMC incluyen un producto comercializado como VivaPur® MCG MCC + CMC de sodio (JRS Pharma, Rosenberg, Alemania).

Los agentes para enmascarar el sabor incluyen edulcorantes tales como

sacáridos, polioles tales como manitol y sorbitol y edulcorantes sintéticos, por ejemplo, sacarina y aspartame. También se pueden agregar agentes saborizantes (por ejemplo, saborizantes de cereza) para enmascarar el sabor del tasimelteón y hacer que la suspensión sea más apetecible, especialmente para los niños.

Otros excipientes en la solución acuosa pueden incluir agentes que imparten opacidad, agentes colorantes, tensoactivos (particularmente tensoactivos no iónicos que sirven como agentes humectantes), edulcorantes, antioxidantes y conservantes. Estos y otros tipos de agentes, que opcionalmente contribuyen a la estabilidad y homogeneidad del tasimelteón en la composición farmacéutica y de la suspensión de manera más general y opcionalmente contribuyen a la aceptabilidad del sabor y aspecto de la suspensión, por ejemplo, agentes saborizantes y colorantes.

Los edulcorantes de alta intensidad son compuestos que son varias veces más dulces que la sacarosa e incluyen, por ejemplo, estevia, aspartame, sucralosa, neotame, acesulfame de potasio (Ace-K), sacarina y advantame.

Los agentes que añaden opacidad, también conocidos como agentes opacificantes, incluyen sólidos particulados insolubles (o poco solubles) farmacéuticamente aceptables que reducen la translucidez y, por lo tanto, proporcionan un aspecto similar a una suspensión.

Opcionalmente, se incluyen agentes en la formulación para ajustar su pH, por ejemplo, ácidos, bases o amortiguadores, que incluyen hidróxido de sodio, ácido fosfórico o ácido cítrico.

Si bien las diferentes categorías de agentes se identifican anteriormente por la función que realizan en la formulación, varios excipientes pueden cumplir

más de una función en la composición farmacéutica. Además, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria no necesitan limitarse a los tamaños de partícula específicos descritos en la memoria descriptiva.

El tasimelteón utilizado como ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se prepara, por ejemplo, con los mismos métodos químicos y de fabricación que se conocen para la preparación del ingrediente activo tasimelteón, utilizado para preparar formas de dosis orales sólidas, por ejemplo, cápsulas. Véase, por ejemplo, la solicitud publicada en Estados Unidos 20090105333 y la solicitud publicada en el TCP WO2015/123389. Los tamaños de partícula aceptables incluyen los descritos en estas publicaciones, por ejemplo, D_{50} es menor que 100 μm , por ejemplo, D_{50} es 20 a 40 μm o 30 a 50 μm . Otras especificaciones ilustrativas del tamaño de partícula para el ingrediente activo de tasimelteón incluyen, entre otros:

$$D_{10} \leq 30 \mu\text{m}$$

$$D_{50} \leq 100 \mu\text{m}$$

$$D_{90} \leq 200 \mu\text{m}$$

o

$$D_{10} \leq 15 \mu\text{m}$$

$$D_{50} \leq 45 \mu\text{m}$$

$$D_{90} \leq 105 \mu\text{m}.$$

Las mediciones de tamaño de partícula descritas anteriormente se pueden realizar, por ejemplo, usando difracción láser tal como detección de dispersión de luz láser con un Mastercizer Malvern.

En un análisis ilustrativo del tamaño de partícula con dicho dispositivo, se prepara una dispersión mezclando 10 mg de polisorbato 80 y 1 g de tasimelteón

en 1 l de agua destilada y luego se filtra con un filtro de 0.2 μm . El accesorio del muestreador (módulo Hydro 2000S[A]) se llena con dispersante para obtener la medición de fondo. Luego, se agregan lentamente alrededor de 80-90 mg de muestra dispersada en alrededor de 15 ml de dispersante al accesorio de muestreador hasta que se obtiene un oscurecimiento de alrededor del 15 % (por ejemplo, del 10 % al 20 %). La muestra se recircula a aproximadamente 2000 rpm durante aproximadamente 5 segundos antes de que se inicien las mediciones. Se realizan dos corridas de muestra y se calculan los resultados promedio para obtener los valores de D_{90} , D_{50} y/o D_{10} .

Para preparar las suspensiones descritas en la presente memoria descriptiva, todos los ingredientes de formulación, excepto el tasimelteón y otros ingredientes poco solubles en agua (por ejemplo, ácido ascórbico o benzoato de sodio) se pueden disolver en agua purificada, opcionalmente previamente burbujeada con nitrógeno durante 30 minutos. El tasimelteón y otros ingredientes poco solubles en agua, por ejemplo, manitol, se pueden filtrar como tal a través de un filtro de 40 mesh para preparar una o más fases de dispersión y luego dispersarse en la solución de los otros ingredientes de la formulación. Las fases de dispersión que comprenden tasimelteón se mantienen preferentemente muy por debajo del punto de fusión de tasimelteón ($\sim 71^\circ\text{C}$), por ejemplo, $<35^\circ\text{C}$. La suspensión acuosa final se puede verter, por ejemplo, en frascos de tereftalato de polietileno (PET) de 50 ml o 100 ml de color ámbar y opcionalmente se puede purgar con nitrógeno antes de cerrar los frascos.

Una suspensión acuosa de tasimelteón que comprende un agente de suspensión celulósico (metilcelulosa A15C), un agente que imparte opacidad, un agente espesante/edulcorante, un edulcorante de alta intensidad, un agente

saborizante, un antioxidante y un conservante, tal como se describe a continuación, puede tener un perfil de viscosidad y sedimentación mejorado con respecto a uno que emplea crospovidona + povidona (crospovidona XL-10 + povidona K30), un agente espesante/edulcorante, un edulcorante de alta intensidad, un agente saborizante, un antioxidante y un conservante. Las mediciones de viscosidad se pueden realizar, por ejemplo, con un viscosímetro Brookfield DV-III Ultra a las 2 horas y 24 horas después de preparar cada suspensión acuosa. En la Tabla 1 se muestra una composición farmacéutica ilustrativa que comprende PVP y PVP/VA como agentes de suspensión.

Tabla 1. Suspensión acuosa – Agente de
suspensión PVP

Ingrediente	Función	Cantidad (mg/ml)
Tasimelteón	Ingrediente activo	4.0
Acido ascórbico	Antioxidante	3.0
Solución de sorbitol 70/02 B	Agente espesante/edulcorante	400.0
Crospovidona XL 10	Agente de suspensión	6.0
Povidona K30	Agente de suspensión	30.0
Benzonato de sodio	Conservador	3.0
Sucralosa	Edulcorante	2.0
Sabor	Sabor	5.0
Agua purificada	Disolvente	c. s. p.

La composición de la Tabla 1 demuestra estabilidad aceptable. Las composiciones que comprenden agentes de suspensión celulósicos tienen propiedades mejoradas, tales como aumento de la viscosidad y reducción de la sedimentación. En la Tabla 2 se muestran composiciones ilustrativas.

Tabla 2.
Agente de suspensión celulósico

Ingrediente		Función	Formulación (mg/ml)											
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Tasimelteón	Ingrediente activo		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Metilcelulosa A15C	Agente de suspensión													
Metilcelulosa A4M	Agente de suspensión													
Celulosa														
microcristalina/CMC sodio RC-591	Agente de suspensión	20	30	30	30	30	10	20	20	20	20			
Manitol	Agente que proporciona opacidad	100	300	300	300	300	100	200	200	200		220	200	
Solución de sorbitol 70/02 B	Agente espesante/edulcorante		100									100		
Acido ascórbico	Antioxidante	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	
Benzonato de sodio	Conservador	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Sacarosa	Edulcorante	200		300	300	300	300	300	300	300	300		300	
Sucralosa	Edulcorante	1	1		0.25							1		
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	5				5	5	5	5	5	5		5	
Polisorbato 80	Tensoactivo	2							1	3	3		3	
Saborizante cereza en polvo F-10052	Agente saborizante	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Agua purificada	Disolvente/vehículo	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp

Las composiciones que comprenden sacarosa en lugar de sorbitol y que comprenden cloruro de sodio pueden tener mejor sabor y menor amargor (o sensación de ardor).

El agente de suspensión de sodio de celulosa microcristalina + carboximetilcelulosa (CMC), 10 a 30 mg/ml, particularmente 20 mg/ml, puede proporcionar una estabilidad y aspecto física mejoradas (homogeneidad).

El manitol es útil como agente que imparte opacidad, por ejemplo, cuando se usa a 100 a 300 mg/ml. El intervalo de 100 a 200 mg/ml, particularmente 100 mg/ml, proporcionó una mayor disolución y viscosidad, particularmente cuando se combina con una reducción en la sacarosa de 300 a 200 mg/ml.

La disolución del tasimelteón se determina de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP <711>), por ejemplo,

Equipo:	Equipo 2 (de paleta)
Tamaño/tipo del recipiente:	1000 ml, vidrio transparente, fondo redondo
Velocidad de rotación:	50 rpm
Temperatura de prueba:	37 ± 0.5 °C
Medio de disolución:	0.1 N HCl
Volumen de extracción:	5 ml
Reemplazo:	No
Plomada:	No
Cánula:	Acero inoxidable
Filtro:	Whatman GF/F tamaño de poro 0.7 µm, filtro de jeringa
Volumen de descarte:	2 ml

La disolución a los 10 a 15 minutos es generalmente de al menos 50 %, por ejemplo, al menos 70 %, por ejemplo, al menos 90 %.

Se pueden realizar estudios de estabilidad a corto plazo en condiciones de almacenamiento a (1) 5 ± 3 °C, (2) 25 ± 2 °C (a 60 ± 5 % de humedad relativa) y 40 ± 2 °C (a 75 ± 5 % de humedad relativa) durante uno a tres meses. En tales condiciones, las impurezas totales determinadas por HPLC para composiciones farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, no más de 2.0 por ciento en peso o no más de 0.5 por ciento en peso con respecto a impurezas conocidas, y no más de 0.2 por ciento en peso con respecto a impurezas no especificadas.

Las mediciones de viscosidad se pueden realizar, por ejemplo, usando un viscosímetro Brookfield DV-III Ultra a las 2 horas y 24 horas después de preparar cada suspensión acuosa. En general, los valores de viscosidad pueden ser de hasta alrededor de 150 cps en condiciones ambientales (es decir, de ~ 18 °C a ~ 24 °C, por ejemplo, ~ 20 °C y alrededor de 1 atmósfera), pero los niveles de viscosidad de determinadas modalidades son de 5 cps a 100 cps, por ejemplo, de 5 cps a 50 cps o de 5 cps a 20 cps.

La gravedad específica (densidad relativa) de la suspensión es típicamente mayor que 1 y hasta aproximadamente 1.5 mg/ml en condiciones ambientales, por ejemplo, 1.1 a 1.3 mg/ml.

Un pH satisfactorio se encuentra generalmente en el intervalo de pH 3 a 7, por ejemplo, pH 4 a 5 o pH 4.0 a 4.5.

Con respecto al tamaño de partícula, se pueden obtener resultados mejorados con tamaños de partícula que incluyen $D_{90} \leq 150$ μm , por ejemplo, 100 a 150 μm ; $D_{50} \leq 80$ μm , por ejemplo, 50 a 70 μm ; $D_{10} \leq 50$ μm , por ejemplo, 15 a 40 μm .

Por lo tanto, en una modalidad, la formulación de la invención cumple con al menos las siguientes especificaciones en la liberación para distribución comercial:

Estabilidad: después del almacenamiento a (1) 5 ± 3 °C, (2) 25 ± 2 °C (a 60 ± 5 % de humedad relativa) y (3) 40 ± 2 °C (a 75 ± 5 % de humedad relativa) durante uno, dos o tres meses, las impurezas totales (HPLC) no son más del 1.5 por ciento en peso, no más del 0.5 por ciento en peso con respecto a las impurezas conocidas y no más del 0.2 por ciento en peso con respecto a las impurezas no especificadas;

Viscosidad: 5 a 30 cps, por ejemplo, 20 cps (condiciones ambientales);

(3) Gravedad específica: 1.1 a 1.3 mg/ml;

pH: 4.0 a 5.0;

Tamaño de partícula: $D_{90} = 100$ a 150 μm , $D_{50} = 50$ a 70 μm y $D_{10} = 15$ a 40 μm .

Disolución: ≥ 90 % después de revolver durante 15 minutos a 50 rpm en HCl 1N.

Tal como se describió anteriormente, los agentes de suspensión alternativos incluyen goma de polisacáridos. Por ejemplo, se han obtenido resultados prometedores con goma xantana, por ejemplo, 1 a 25 mg/ml, preferentemente 1 a 5 mg/ml. En la Tabla 3 se proporcionan composiciones ilustrativas que comprenden una goma polisacárida como agente de suspensión y dióxido de titanio como agente de impartición de opacidad.

Tabla 3 Agente de
suspensión de goma polisacárida

Ingrediente	Formulación (mg/ml)		
	M	N	O
Tasimelteón	4	4	4
Goma de xantano (Xantural 75)	25	2	2
Dióxido de titanio	1	1	1
Ácido ascórbico	2	2	2
Benzoato de sodio	3	3	3
Sacarosa	200	200	200
Cloruro de sodio	5	5	5
Polisorbato 80	2	2	2.5
Sabor a cereza	5	5	5
Sucralosa	1	1	1
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

Dosificación y administración

El Síndrome de Smith-Magenis (SMS) es un síndrome muy poco frecuente, clínicamente reconocible, caracterizado por un patrón distinto de anomalías craneofaciales y esqueléticas menores, retrasos expresivos del habla/lenguaje, retraso psicomotor y del crecimiento, y un fenotipo neuroconductual llamativo (estereotipos, conductas autolesivas y agresivas). El SMS y su tratamiento con tasimelteón se describen, por ejemplo, en la publicación PCT No. WO 2016/036619, que se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia.

Un síntoma común del SMS es un patrón de sueño alterado crónicamente, que se encuentra en todas las edades. En un estudio para determinar la eficacia del tasimelteón en el tratamiento de trastornos, incluyendo SMS, se administraron formulaciones orales (cápsula de 20 mg o suspensión de 4 mg/ml) e intravenosas (0.4 mg/ml) una vez al día antes de acostarse a pacientes pediátricos de 3–17 años de edad.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante mejoras en el sueño nocturno (es decir, reducción de la actividad nocturna que interrumpe el período de sueño, mejora de la eficiencia del sueño, reducción de la variabilidad en el inicio del sueño, reducción de la variabilidad en los despertares matutinos y/o mejora de la calidad del sueño), reducción de la somnolencia diurna, reducción de los problemas de comportamiento (es decir, reducción del comportamiento agresivo, reducción de los berrinches, reducción de la hiperactividad y/o reducción de los déficits de atención).

Sorprendentemente, se encontró que una dosis de tasimelteón eficaz sistemáticamente era proporcional a la masa corporal (0.7 mg/kg) para aquellos

pacientes que tenían una masa corporal de 28 kg o menos, pero de 20 mg para aquellos pacientes que tenían una masa corporal superior a 28 kg. Es decir, la depuración aparente en niños con una masa corporal superior a 28 kg fue constante y similar al de los adultos. Este resultado fue inesperado pero consistente e independiente de otras variables, incluyendo la edad y el sexo del paciente.

La figura 1 muestra una gráfica de la dosis eficaz de tasimelteón (medida como depuración aparente, cuya inversa es la exposición sistémica) en función de la masa corporal del paciente. Como se puede observar, la dosis eficaz es proporcional a la masa corporal (0.7 mg/kg) hasta una masa corporal de 28 kg, tras lo cual, la dosis eficaz correspondiente es constante, de 20 mg.

Dicha dosis es aplicable a cualquiera de las formulaciones líquidas que contienen tasimelteón descritas en la presente memoria, o a cualquier otra formulación adecuada para la administración de acuerdo con dicho régimen de dosificación. Por ejemplo, dichas formulaciones líquidas se pueden emplear para administrar una dosis diaria de 0.7 mg/kg a un paciente que tiene una masa corporal de 28 kg o menos, así como para administrar una dosis diaria de 20 mg a un paciente que tiene una masa corporal mayor que 28 kg. Alternativamente, se puede emplear una formulación líquida de acuerdo con la invención para administrar una dosis diaria de 0.7 mg/kg a un paciente que tiene una masa corporal de 28 kg o menos y otra formulación de tasimelteón, tal como una cápsula, comprimido o formulación intravenosa, utilizada para administrar una dosis diaria de 20 mg a un paciente que tiene una masa corporal mayor que 28 kg.

La figura 2 muestra representaciones gráficas de varias etapas en la

administración de formulaciones líquidas de tasimelteón de acuerdo con modalidades de la invención. En el panel A, un frasco que contiene una formulación líquida de tasimelteón, tal como las formulaciones descritas anteriormente, se agita bien durante al menos 15 segundos (por ejemplo, al menos alrededor de 30 segundos) antes de su uso. Se ha demostrado que este paso es importante para garantizar que los componentes de las formulaciones, incluido el tasimelteón, estén lo suficientemente bien mezclados para lograr los beneficios mencionados anteriormente y para permitir una administración uniforme y precisa de tasimelteón.

En los paneles B y C, respectivamente, el frasco se destapa después de agitar y se inserta un adaptador de botella en el cuello del frasco. Como reconocerá un experto en la técnica, el uso de un adaptador de botella no es crítico ni necesario, pero a menudo es útil para el uso de una jeringa, descrito más adelante, para administrar formulaciones líquidas de todos los tipos, incluidas formulaciones líquidas de tasimelteón de acuerdo con modalidades de la invención.

En los paneles D y E, respectivamente, se inserta una jeringa en una abertura del adaptador del frasco y tanto el frasco como la jeringa insertada se invierten para permitir la extracción de una cantidad prescrita de la formulación líquida en la jeringa. La dosis extraída se puede administrar a un paciente (no se muestra) por vía oral, directamente desde la jeringa o de otro modo. En el panel F, la tapa se reemplaza en el frasco hasta que se utiliza de nuevo.

Otras modalidades ilustrativas de la invención se describen en los siguientes conjuntos de reivindicaciones. Al igual que las formulaciones y métodos ilustrados anteriormente, se pretende que sean ilustrativos y no

limitantes de la invención, que comprende modificaciones y variaciones de dichas modalidades ilustrativas.