

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 754**

51 Int. Cl.:

A61K 38/095 (2009.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

C07K 7/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2017** **PCT/US2017/057601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018** **WO18075897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2017** **E 17862085 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 3528828**

54 Título: **Composición de terlipresina para el tratamiento de la ascitis**

30 Prioridad:

21.10.2016 US 201662410971 P

16.03.2017 US 201762472291 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.06.2025

73 Titular/es:

AMRYT ENDO, INC. (100.00%)
One Boston Place, Suite 4000
Boston, MA 02108, US

72 Inventor/es:

PATOU, GARY

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 023 754 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

Composición de terlipresina para el tratamiento de la ascitis

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número 62/410,971 presentada el 21 de octubre de 2016, y de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número 62/472,291 presentada el 16 de marzo de 2017.

CAMPO DE LA TECNOLOGÍA

- 10 La presente invención se refiere en general a composiciones para tratar a un sujeto que padece hipotensión (por ejemplo, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial), hipertensión portal (por ejemplo, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal) o ascitis (por ejemplo, ascitis asociada con cirrosis hepática), comprendiendo el tratamiento administrar por vía oral composiciones farmacéuticas de terlipresina.

ANTECEDENTES

- 15 Las técnicas que permiten la transferencia eficiente de una sustancia de interés a través de una barrera biológica son de considerable interés en los campos de la biotecnología y la medicina. Por ejemplo, dichas técnicas pueden utilizarse para el transporte de una variedad de sustancias diferentes a través de una barrera biológica regulada por uniones estrechas (es decir, los epitelios mucosos, que incluyen los epitelios intestinal y respiratorio, y los endotelios vasculares, que incluyen la barrera hematoencefálica, la membrana nasal, la córnea y otras membranas oculares, y las membranas genito-urinarias). En particular, existe un gran interés en
20 la administración oral de agentes terapéuticos para evitar el uso de medios de administración más invasivos y, por tanto, mejorar la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente.

- La terlipresina es un análogo de la vasopresina y se ha utilizado, administrada por vía intravenosa, por ejemplo, para el tratamiento de varices esofágicas, choque séptico, síndrome hepatorenal y en el manejo de la presión arterial baja. Existe la necesidad de un medio eficaz, específico, no invasivo y de bajo riesgo para la
25 administración no invasiva de agentes terapéuticos tal como la terlipresina.

- Frith J. et al divulgan "New Horizons in orthostatic hypotension" en AGE AND AGEING, (2017), vol. 46, no. 2, páginas 168 - 174. Isaacson et al divulgan "Managed Care Approach to the Treatment of Neurogenic Orthostatic Hypotension" en The American Journal of Managed Care, (2015), vol. 21, no 13, páginas s258 - s268. Erwin Biecker divulga "Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis" en WORLD JOURNAL OF
30 GASTROENTEROLOGY, (2011), vol. 17, no. 10, página 1237. El documento EP1188443A1 divulga un protocolo mejorado para la paracentesis. El documento US2016113994A1 divulga un procedimiento de tratamiento de pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. El documento AU2015201581A1 divulga composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración relacionados. El documento GB2478849A divulga composiciones farmacéuticas mejoradas y procedimientos de administración.

SUMARIO

- En el presente documento se describen ciertas composiciones disponibles por vía oral que comprenden terlipresina, formas de dosificación oral que comprenden terlipresina y procedimientos de uso relacionados, por ejemplo, para tratar hipotensión ortostática neurogénica, hipertensión portal (por ejemplo, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal) o ascitis (por ejemplo, ascitis asociada con cirrosis hepática). La
40 terlipresina en una composición o forma de dosificación oral descrita en el presente documento puede presentar una biodisponibilidad (BA) mejorada en relación con la terlipresina configurada en otra formulación o forma de dosificación. En particular, la terlipresina en una composición o forma de dosificación oral descrita en el presente documento puede presentar una biodisponibilidad oral mejorada en relación con una composición sustancialmente libre del componente de sal de ácido graso de cadena media descrito en el presente
45 documento o que tenga una cantidad inferior del componente de sal de ácido graso de cadena media descrito en el presente documento. Dicha mejora en la BA relativa (*por ejemplo*, BA oral) puede ser del orden de al menos aproximadamente 1,5-, 2-, 3-, 5-, 10- o 20- veces. La terlipresina oral puede tener una BA de al menos 1% o 2% o más.

- Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de terlipresina de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 µg/mL en un sujeto, por ejemplo, una concentración de terlipresina de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 µg/mL en un sujeto, por ejemplo, en el plasma del sujeto. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de terlipresina de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 µg/mL en un sujeto, por ejemplo, una
50 concentración de terlipresina de aproximadamente 60 µg/mL en un sujeto.

- Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 µg/mL (lisina-) de vasopresina en un sujeto. (La vasopresina es

el metabolito activo de la terlipresina). Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de vasopresina de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 µg/mL en un sujeto (por ejemplo, en el plasma del sujeto), por ejemplo, una concentración de vasopresina de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 µg/mL en un sujeto, por ejemplo, una concentración de vasopresina de aproximadamente 10 µg/mL en un sujeto

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de ascitis en un sujeto, en donde la composición farmacéutica se configura como un comprimido o cápsula que comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de terlipresina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y se administra por vía oral tratando así al sujeto.

En algunas realizaciones, el comprimido o cápsula se administra 1, 2, 3 o 4 veces al día. Por ejemplo, el comprimido o cápsula puede administrarse 1 o 2 veces al día, o puede administrarse 2 veces al día. Alternativamente, el comprimido o cápsula puede administrarse 4 veces al día, o puede administrarse 3 veces al día.

En algunas realizaciones, se administran múltiples comprimidos o cápsulas 2 o 3 veces al día. Por ejemplo, pueden administrarse múltiples comprimidos o cápsulas 3 veces al día. Como alternativa, pueden administrarse múltiples comprimidos o cápsulas 1 o 2 veces al día.

El comprimido o cápsula comprende de 10 a 30 mg de terlipresina. Por ejemplo, el comprimido o cápsula puede contener de 15 a 25 mg de terlipresina, de 18 a 22 mg de terlipresina o 20 mg de terlipresina.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administran 20 a 100 mg de terlipresina al día, 40 a 100 mg de terlipresina al día, 60 a 100 mg de terlipresina al día u 80 mg de terlipresina al día. Alternativamente, puede administrarse al sujeto al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg de terlipresina al día.

En algunas realizaciones, la terlipresina se administra durante aproximadamente un día a aproximadamente 12 meses.

En algunas realizaciones, la ascitis está asociada con cirrosis hepática.

En algunas realizaciones, el tratamiento del sujeto que padece ascitis comprende

- reducir el volumen de líquido ascítico antes, durante o después de un procedimiento de paracentesis, o
- mejorar la función renal del sujeto, por ejemplo, reduciendo la concentración sérica de creatinina, aumentando la concentración plasmática de sodio, aumentando la excreción urinaria de sodio o disminuyendo la concentración sérica de urea, o
- corregir la hiponatremia en el sujeto.

En algunas realizaciones, la terlipresina se administra en combinación con un diurético; albúmina; un betabloqueante; o un antagonista del receptor V2 de la vasopresina por ejemplo vaptan.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida.

En algunas realizaciones, el sujeto padece síndrome hepatorenal (SHR).

La administración de la composición farmacéutica puede dar lugar a efectos secundarios reducidos en relación con otras formas de administración de terlipresina (*por ejemplo*, administración intravenosa).

El suministro de la composición farmacéutica puede proporcionar un mayor cumplimiento por parte del paciente (por ejemplo, cumplimiento por parte de un sujeto descrito en el presente documento) en relación con otras formas de administración de terlipresina (por ejemplo, administración intravenosa).

También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial), comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral una composición farmacéutica (*por ejemplo*, composición de dosificación sólida, forma de dosificación oral) configurada como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz (*por ejemplo*, al menos 5 mg (*por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg)) de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1, 2, 3, o 4 veces al día, tratando así al sujeto.

También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipertensión portal (*por ejemplo*, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal), comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral una composición farmacéutica (*por ejemplo*, composición de dosificación sólida, forma de dosificación oral) configurada como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad

terapéuticamente eficaz (*por ejemplo*, al menos 5 mg (*por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg)) de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1, 2, 3, o 4 veces al día, tratando así al sujeto.

En los procedimientos anteriores, el comprimido o cápsula puede administrarse 1 o 2 veces al día, *por ejemplo*, 2 veces al día. Alternativamente, el comprimido o cápsula puede administrarse 4 veces al día o puede administrarse 3 veces al día.

En los procedimientos anteriores, el comprimido o cápsula puede comprender de 5 a 30 mg de terlipresina, de 10 a 30 mg de terlipresina, de 15 a 25 mg de terlipresina, de 18 a 22 mg de terlipresina o 20 mg de terlipresina.

En los procedimientos anteriores, puede administrarse al sujeto de 5 a 100 mg de terlipresina al día (*por ejemplo*, de 20 a 100 mg de terlipresina al día, de 40 a 100 mg de terlipresina al día, de 60 a 100 mg de terlipresina al día, *por ejemplo*, 80 mg de terlipresina).

En los procedimientos anteriores, pueden administrarse múltiples comprimidos o cápsulas 2 veces al día. Como alternativa, pueden administrarse múltiples comprimidos o cápsulas 3 veces al día.

En los procedimientos anteriores, se puede administrar al sujeto al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg de terlipresina al día.

Los procedimientos anteriores pueden dar lugar a efectos secundarios reducidos en relación con un procedimiento de administración de terlipresina por otras formas de administración (*por ejemplo*, administración intravenosa).

Los procedimientos anteriores pueden proporcionar un mayor cumplimiento por parte del paciente (*por ejemplo*, cumplimiento por parte de un sujeto descrito en el presente documento) en relación con un procedimiento de administración de terlipresina mediante otras formas de administración (*por ejemplo*, administración intravenosa).

También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (una forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*por ejemplo*, al menos 5 mg, *por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg) de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

Por ejemplo, la forma de dosificación oral puede comprender de 5 a 50 mg (*por ejemplo*, de 5 a 40 mg, de 5 a 30 mg, de 5 a 25 mg, de 15 a 25 mg, de 18 a 22 mg) de terlipresina. *Por ejemplo*, la formulación de dosificación oral (*es decir*, forma de dosificación oral) puede comprender aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 50 mg de terlipresina.

La forma de dosificación oral puede tener recubrimiento entérico.

La formulación de dosificación oral (*es decir*, forma de dosificación oral) descrita en el presente documento puede utilizarse para el tratamiento de un sujeto que padece hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial) o hipertensión portal o ascitis.

También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación oral (*por ejemplo*, forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*por ejemplo*, al menos 5 mg, *por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg) de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

Por ejemplo, la formulación de dosificación oral (*es decir*, forma de dosificación oral) puede comprender de 5 a 50 mg (*por ejemplo*, de 5 a 40 mg, de 5 a 30 mg, de 5 a 25 mg, de 15 a 25 mg, de 18 a 22 mg) de terlipresina. *Por ejemplo*, la formulación de dosificación oral (*es decir*, forma de dosificación oral) puede comprender aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 50 mg de terlipresina.

La formulación de dosificación oral (*es decir*, forma de dosificación oral) puede estar adicionalmente recubierta entéricamente.

También se divulga en el presente documento una cápsula que contiene la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*por ejemplo*, al menos 5 mg (*por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg)) de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

La cápsula puede ser un gel duro o una cápsula de gel blando.

Por ejemplo, la cápsula puede comprender de 5 a 50 mg (*por ejemplo*, de 5 a 40 mg, de 5 a 30 mg, de 5 a 25 mg, de 15 a 25 mg, de 18 a 22 mg) de terlipresina. *Por ejemplo*, la cápsula puede comprender aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 50 mg de terlipresina. La cápsula puede tener un recubrimiento entérico.

También se describe en el presente documento un comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*por ejemplo*, al menos 5 mg (*por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg)) de terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

5 También se describe en el presente documento un kit que comprende instrucciones y la forma de dosificación descrita en el presente documento.

También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un diurético.

10 También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un betabloqueante.

15 Una composición descrita en el presente documento puede mejorar la absorción en el tracto gastrointestinal (GI) de terlipresina, en donde la terlipresina se encuentra de otro modo en una composición o forma de dosificación que se caracteriza generalmente por biodisponibilidad y/o absorción oral baja o nula, *por ejemplo*, biodisponibilidad baja o nula, *por ejemplo*, en solución acuosa, y en otras formulaciones orales conocidas en la técnica. Una composición descrita en el presente documento puede mejorar la biodisponibilidad al aumentar la permeabilidad de la pared/barrera GI a la terlipresina. Por ejemplo, una composición descrita en el presente documento puede facilitar la absorción permeando la pared/barrera GI principalmente a través de la desobstrucción de las uniones estrechas entre las células epiteliales GI, aunque también puede funcionar por absorción transcelular. En algunas realizaciones, la BA de terlipresina es de al menos 0,5%, al menos 1%, al menos 2% o al menos 3% o más.

25 En el presente documento se describe un procedimiento para producir una composición farmacéutica (producto farmacéutico a granel) que comprende preparar una composición soluble en agua que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y una sal de ácido graso de cadena media (y otros ingredientes - véase más adelante), secar (*por ejemplo*, mediante liofilización) la composición soluble en agua para obtener un polvo sólido, y suspender el material liofilizado (el polvo sólido) en un medio hidrófobo (oleoso), preferentemente aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo (incluyendo otros ingredientes, *por ejemplo* un polímero PVP y tensioactivos y modificadores de la viscosidad - véase más adelante), para producir una suspensión que contenga en forma sólida terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media, produciendo así el medicamento a granel, que contiene al menos un 10 % en peso de sal de ácido graso de cadena media (*por ejemplo*, al menos 11%, al menos 12%, o mayor). La forma sólida puede comprender una partícula (*por ejemplo*, consiste esencialmente en partículas, o consiste en partículas). La partícula puede producirse por liofilización, por secado por pulverización o por granulación. A continuación, el medicamento a granel puede encapsularse en cápsulas que pueden recubrirse con un recubrimiento sensible al pH (*por ejemplo*, un recubrimiento entérico) y pueden utilizarse para administración oral.

40 También se describe en el presente documento una composición que incluye terlipresina y una sal de ácido graso de cadena media asociada con un medio sustancialmente hidrófobo, *por ejemplo*, aceite de ricino, en donde la terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media están en forma sólida, *por ejemplo* en la misma forma sólida tal como una partícula, obtenida por desecación de un medio acuoso, *por ejemplo* liofilizando el medio acuoso, y en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en 10 % en peso o más, preferentemente 12 -15%, *por ejemplo*, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, o aproximadamente 15% o aproximadamente 16%, o aproximadamente 17%. La composición también puede contener otros ingredientes (como se describe en el presente documento).

45 Las presentes composiciones de la invención no son emulsiones. Las composiciones pueden ser suspensiones oleosas, y la cantidad de agua en las composiciones puede ser muy baja (*por ejemplo*, menos del 1%, menos del 0,5%, menos del 0,1%).

La terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media están en contacto íntimo con el medio sustancialmente hidrófobo. Por ejemplo, un polvo que comprende terlipresina y sal de ácido graso de cadena media se recubre, sumerge o suspende en el medio sustancialmente hidrófobo.

50 Durante el procedimiento de producción, el medio acuoso que contiene terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media y los demás ingredientes se seca (*por ejemplo*, por liofilización) para obtener la fracción hidrofílica que es un polvo (*por ejemplo*, una forma sólida que comprende una pluralidad de partículas), y una partícula de dicho polvo contiene todos los ingredientes, es decir, la terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media están juntas en una única partícula. La forma sólida puede ser, por ejemplo, una partícula granulada o una partícula liofilizada.

55 La composición puede incluir una pluralidad de sales de ácidos grasos de cadena media y derivados de los mismos. Por ejemplo, la partícula sólida puede incluir además una pluralidad de sales de ácidos grasos de cadena media y sus derivados.

- La sal de ácido graso de cadena media puede seleccionarse del grupo que consiste en hexanoato de sodio, heptanoato de sodio, octanoato de sodio, nonanoato de sodio, decanoato de sodio, undecanoato de sodio, dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato de sodio o una combinación de los mismos. Alternativamente, la composición puede estar sustancialmente libre de dodecanoato de sodio, tridecanoato de sodio y tetradecanoato de sodio. En un ejemplo, el ácido graso de cadena media es octanoato de sodio y el octanoato de sodio está presente en una concentración superior al 10% *por ejemplo* aproximadamente 11% a aproximadamente 50% peso/peso (p/p). En otros ejemplos, el ácido graso de cadena media es decanoato de sodio, *por ejemplo*, presente a una concentración superior al 10%, *por ejemplo*, aproximadamente 11% a aproximadamente 50% peso/peso (p/p).
- El medio sustancialmente hidrófobo puede comprender un triglicérido. Por ejemplo, el triglicérido puede seleccionarse del grupo que consiste en tributirato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y tricaprillato de glicerilo.
- El medio sustancialmente hidrófobo puede comprender aceite mineral, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo o aceite de canola, o combinaciones de los mismos.
- La composición hidrosoluble puede contener una sal de ácido graso de cadena media y el medio hidrófobo contiene el correspondiente ácido graso de cadena media; *por ejemplo*, la sal de ácido graso de cadena media es una sal de ácido octanoico tal como octanoato de sodio y el ácido graso de cadena media es ácido octanoico.
- La composición hidrosoluble puede contener una sal de ácido graso de cadena media y el medio hidrófobo puede contener el correspondiente monoglicérido de cadena media o el correspondiente triglicérido de cadena media o una combinación de los mismos; *por ejemplo*, la sal de ácido graso de cadena media es octanoato de sodio y el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo y el triglicérido es tricaprillato de glicerilo.
- La composición puede incluir además uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser una sal *por ejemplo* $MgCl_2$ o un compuesto que contenga amina o manitol. El excipiente puede estar en la misma forma sólida que la terlipresina.
- La composición puede incluir además uno o más tensioactivos. Por ejemplo, el tensioactivo puede seleccionarse del grupo que consiste en monopalmitato de sorbitán (Span-40®), monooleato de sorbitán polioxietileno (Tween80), lecitina y monooleato de glicerilo (GMO). Por ejemplo, el tensioactivo puede comprender desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 6% en peso de la composición.
- La composición puede ser una forma de dosificación oral. Por ejemplo, la composición puede rellenarse en una cápsula dura o blanda.
- Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen la incorporación de terlipresina como agente terapéutico dentro de una forma de dosificación oral que puede estar recubierta entéricamente. Una forma de dosificación oral como la descrita en el presente documento puede comprender aditivos o excipientes adecuados para la preparación de la forma de dosificación oral. La forma farmacéutica oral puede comprender comprimidos o cápsulas, preferentemente con recubrimiento entérico.
- La biodisponibilidad de terlipresina, cuando se administra a un sujeto de acuerdo con la presente invención, puede ser de al menos 0,5% - 2% en relación con la administración parenteral (subcutánea o intravenosa). La composición, cuando se administra a un sujeto, puede proporcionar una absorción superior al 0,5%, superior al 1%, superior al 2%, superior al 3%, superior al 5%, superior al 10%, o superior al 20% o superior al 30% de terlipresina a través de una barrera biológica. Los niveles de absorción alcanzados producen los niveles terapéuticos necesarios para la indicación en cuestión.
- Las formulaciones de la invención permiten la incorporación de terlipresina en la formulación sin ninguna modificación química o degradación de la terlipresina. Además, las formulaciones de la invención permiten una gran flexibilidad en la carga de terlipresina. Por último, las formulaciones de la invención protegen los compuestos de carga de la inactivación en el entorno GI debido, *por ejemplo*, a la degradación proteolítica y la oxidación.
- Una suspensión puede encapsularse para formar una cápsula. La cápsula puede además estar recubierta, *por ejemplo*, con un recubrimiento entérico.
- También pueden proporcionarse instrucciones para administrar la cápsula a un sujeto. Las instrucciones pueden referirse a la administración de la cápsula a un sujeto para cualquier indicación descrita en el presente documento. Las cápsulas pueden ir provistas de instrucciones relativas a la administración de la cápsula a un sujeto para cualquier indicación descrita en el presente documento.
- Todavía otros aspectos, realizaciones y ventajas de estos aspectos y realizaciones ejemplares, se discuten en detalle a continuación. Además, debe entenderse que tanto la información anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplos meramente ilustrativos de diversos aspectos y realizaciones, y tienen por

objeto proporcionar una visión general o marco para comprender la naturaleza y el carácter de los aspectos y realizaciones reivindicados.

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar ilustración y una mayor comprensión de los diversos aspectos y realizaciones, y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva. Los dibujos, junto con el resto de la memoria descriptiva, sirven para explicar los principios y operaciones de los aspectos y realizaciones descritos y reivindicados.

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones, incluyendo patentes de Estados Unidos, por autor y año y a patentes y solicitudes por número.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Diversos aspectos de al menos una realización se discuten a continuación con referencia a las **Figuras** adjuntas. Las **Figuras** se proporcionan con fines ilustrativos y explicativos y no pretenden ser una definición de los límites de la invención. En las **Figuras**:

FIG 1A. Farmacocinética de la terlipresina administrada por vía intravenosa a perros a una dosificación de 0,2 mg.

FIG 1B. Farmacocinética de la terlipresina administrada por vía oral mediante cápsulas a perros a una dosificación de 20 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de ascitis en un sujeto, en donde la composición farmacéutica se configura como un comprimido o cápsula que comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de terlipresina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y se administra por vía oral tratando así al sujeto. También se divulgan procedimientos para tratar a un sujeto que padece hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial) o hipertensión portal (*por ejemplo*, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal), comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz (*por ejemplo*, al menos 5 mg (*por ejemplo*, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30 mg)) de terlipresina 1, 2, 3, o 4 veces al día, tratando así al sujeto.

Hipotensión:

Hipotensión ortostática neurogénica

La hipotensión ortostática neurogénica (nOH) es un subtipo de hipotensión ortostática que se produce en personas con una enfermedad neurológica existente (*por ejemplo*, afecciones neurológicas que son crónicas e irreversibles). En algunas realizaciones, la enfermedad neurológica es la enfermedad de Parkinson o la atrofia multisistémica (AMS) o un fallo autonómico puro. La hipotensión ortostática (postural) se refiere a una reducción de la presión arterial sistólica (*por ejemplo*, de al menos 20 mm Hg) o una reducción de la presión arterial diastólica (*por ejemplo*, de al menos 10 mm Hg) durante los 3 primeros minutos de estar de pie. La hipotensión ortostática neurogénica puede estar causada por un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo, que es la parte del sistema nervioso que controla la actividad involuntaria del cuerpo (*por ejemplo*, mantener la tensión arterial normal). Los síntomas incluyen mareos, aturdimiento, síncope (desmayo), fatiga, visión borrosa, debilidad, problemas de concentración, dolor de cabeza y cuello. Las consecuencias incluyen lesiones tal como daños dentales, fracturas óseas e incluso la muerte como consecuencia de una caída. Los tratamientos farmacológicos actuales incluyen fludrocortisona y/o midodrina, y/o piridostigmina y/o droxidopa y/o eritropoyetina; Lanier et al (2011) American Family Physician, 84(5), 527-536; y Editorial (1998) J.Neurol. Neurosurg Psychiatry 65:285-289. Entre los fármacos en desarrollo se encuentran Northera - profármaco de la norepinefrina - (2014 - Lundbeck/Chelsea) y TD-9855 - inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina - (P1/2 - Theravance).

La inyección intravenosa de terlipresina ha demostrado ser eficaz en nOH (Rittig et al.. (1991) Movement Disorders 6(1), p 21-28) a un nivel de 5-10 µg por kilogramo de peso corporal; sin embargo, este procedimiento de administración no es claramente adecuado para su uso como terapia domiciliaria. Las formas de dosificación orales de terlipresina divulgadas en el presente documento pueden administrarse como terapia domiciliaria, y pueden utilizarse, *entre otras cosas* para la profilaxis y el tratamiento de la hipotensión ortostática.

Hipotensión postprandial

La hipotensión posprandial se define comúnmente como una disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg o más observada en las dos horas siguientes a la ingestión de una comida. Es muy frecuente en pacientes de edad avanzada, sobre todo en los que viven en residencias de larga duración. Los pacientes con hipotensión postprandial pueden desarrollar hipotensión sintomática, síncope (desmayo) y caídas. Véase Lisk,

R. (abril de 2010) Postprandial hypotension in www.gerimed.co.uk, Cardiology 203-206; Lubart et al (septiembre de 2006) Journal of the American Geriatrics Society, Vol. 54, número 9, páginas 1377-1381, Postprandial Hypotension in Long-Term Care Elderly Patients on Enteral Feeding; y Trahair et al (2014) JAMDA 15, 394-409, Postprandial Hypotension: A Systematic Review. Se sabe que los tratamientos hormonales con vasopresina intravenosa (véase Hakusui et al (1991) Neurology 41(5), 712-715) son eficaces, pero no son adecuados para uso doméstico.

Las formas de dosificación orales de terlipresina tal como se divulgan en el presente documento pueden administrarse como terapia domiciliaria, y pueden utilizarse, *entre otras cosas* para la profilaxis y el tratamiento de la hipotensión postprandial.

Hipertensión portal / Várices esofágicas sangrantes

La hipertensión portal, o las varices esofágicas sangrantes (u otras varices) asociadas con la hipertensión portal, pueden producirse cuando se bloquea el flujo sanguíneo al hígado (*por ejemplo*, por cicatrización hepática grave (cirrosis) en el tejido hepático resultante de una enfermedad hepática); como resultado, las venas (varices), más comúnmente en la parte inferior del esófago, se rompen y sangran. Así pues, las varices esofágicas son el resultado directo de una presión sanguínea elevada en la vena porta. Los síntomas incluyen vómitos y cantidades significativas visibles de sangre en el vómito; dolor de estómago; heces negras, alquitranadas o con sangre; mareos; pérdida del conocimiento; signos de enfermedad hepática (por ejemplo, coloración amarilla de la piel y los ojos; sangrado o hematomas con facilidad; acumulación de líquido en el abdomen). Aunque las varices esofágicas son las más comunes producidas como consecuencia de la hipertensión portal, también pueden producirse varices en el estómago, el recto o la zona umbilical.

En pacientes que sobreviven al primer episodio de hemorragia por varices esofágicas, el riesgo de hemorragia recurrente es tan alto como el 60% con una tasa de mortalidad de hasta el 33%. La terlipresina es eficaz en el control de la hemorragia variceal, pero actualmente se administra por vía intravenosa y, por tanto, no es conveniente para la profilaxis; véase Biecker (2013) Hindawi Publishing Corp, ISRN Hepatology (2013), Article ID 541836 (20 pp). En algunas realizaciones, el sujeto padece cirrosis (es decir, el sujeto tiene una cicatrización grave del hígado como consecuencia, *por ejemplo*, de un consumo excesivo de alcohol o de infecciones graves, tal como la hepatitis). En algunas realizaciones, el sujeto sufre trombosis de la vena porta (es decir, coagulación de la sangre dentro de la vena porta). En algunas realizaciones, el sujeto padece síndrome hepatorenal y/o ascitis, que son complicaciones frecuentes de la cirrosis hepática. En algunas realizaciones, el sujeto padece enfermedad del hígado graso no alcohólico y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o cirrosis biliar primaria o una infección parasitaria, esquistosomiasis, que puede dañar el hígado.

Los vasoconstrictores administrados por vía intravenosa, tal como la terlipresina, se utilizan para tratar la hemorragia aguda por varices, pero existe una tasa de resangrado del 60% y una mortalidad del 20%. No existen terapias aprobadas para prevenir (o retrasar) las nuevas hemorragias de varices. Existe un uso no indicado de betabloqueantes. Se calcula que en EE.UU. hay 40.000 pacientes de profilaxis secundaria que no pueden recibir betabloqueantes. Los betabloqueantes fuera de indicación son también la única medicación a largo plazo para la prevención (o el retraso) de las hemorragias varicosas.

Los agentes bloqueantes betaadrenérgicos son una clase de medicamentos que se unen a los betaadrenorreceptores e impiden la unión de la norepinefrina y la epinefrina a estos receptores. Esto evita la estimulación simpática del corazón y reduce la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca, la velocidad de conducción y la tasa de relajación, lo que disminuye la demanda miocárdica de oxígeno y aumenta la tolerancia al ejercicio. Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos se denominan comúnmente betabloqueantes.

Los betabloqueantes pueden agruparse en los que son no selectivos (bloquean tanto los receptores beta-1 como los beta-2, tal como nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol), y los que son cardioselectivos (sólo bloquean los receptores beta-1, e incluyen acebutolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol y metoprolol). Algunos, como el atenolol, sólo son cardioselectivos a dosis bajas. Los betabloqueantes para el tratamiento de la hemorragia varicosa suelen ser betabloqueantes no selectivos.

Actualmente no hay ninguna terapia aprobada para la enfermedad del hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); véanse Filozof (2015)75:1373-1392 y Cassidy et al (2016 Nature reviews) 15,745-746. Véase también Nusrat et al (2014) World J Gastroenterol 20(18) 5442-5460 y de Vries et al (2017) 37(1),123-129.

La terapia con terlipresina oral tal como se divulga en el presente documento es adecuada como terapia domiciliaria y puede utilizarse para la profilaxis y el tratamiento a largo plazo de varices (*por ejemplo*, varices esofágicas) y hemorragias varicosas.

Ascitis

La ascitis es una complicación frecuente y potencialmente mortal de enfermedades tal como la cirrosis hepática avanzada, la insuficiencia cardíaca y el cáncer (ascitis maligna), con una tasa de mortalidad prevista del 40%

en los dos años siguientes al diagnóstico. Hasta la fecha, la FDA de EE. UU. no ha aprobado ninguna terapia específica para el tratamiento de la ascitis, aunque algunos fármacos (por ejemplo, los diuréticos) se utilizan de forma no autorizada con una eficacia limitada y temporal. La terapia diurética de primera línea para la ascitis cirrótica es el uso de espironolactona (Aldactone) preferentemente el uso combinado de espironolactona y furosemida (Lasix). Los estudios han demostrado la eficacia de la terlipresina administrada en forma de inyecciones intravenosas (IV) en bolo cada 4 horas o administrada en infusión intravenosa en pacientes con síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1, sola y/o en combinación con albúmina; Angeli (2011) en Gerbes (ed) Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in treatment Front Gastrointest Res. Basel, Karger vol 28, 187-189; Annamalai et al (2016) World J Hepatol 2016 Octubre 8; 8(28): 1182-1193; ISSN 1948-5182.

El SHR es el inicio de la insuficiencia renal y ocurre frecuentemente en pacientes con ascitis que se ha vuelto refractaria al tratamiento con diuréticos; Krag Hepatology - 46(6) 1863-1871 DOI: 10.1002/hep.21901. Obsérvese que se han definido dos formas de síndrome hepatorenal: El SHR de tipo 1 conlleva un deterioro rápidamente progresivo de la función renal, mientras que el de tipo 2 se asocia a ascitis (acumulación de líquido en el abdomen) que no mejora con los medicamentos diuréticos habituales. La ascitis refractaria es aquella que no puede movilizarse o cuya recidiva precoz tras la paracentesis terapéutica no puede evitarse satisfactoriamente con tratamiento médico. Esto incluye dos subgrupos diferentes:

- Ascitis resistente a los diuréticos: ascitis refractaria a la restricción de sodio en la dieta y al tratamiento diurético intensivo (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día durante al menos una semana, y una dieta con restricción de sal inferior a 90 mmol/día (5,2 g de sal)/día).
- Ascitis intratable por diuréticos: ascitis refractaria al tratamiento debido al desarrollo de complicaciones inducidas por diuréticos que impiden el uso de una dosificación eficaz de diuréticos.

La ascitis refractaria se trata a veces con acuaréticos (*por ejemplo*, antagonistas del receptor V2 de la vasopresina también conocidos como vaptanos, *por ejemplo*, lixivaptán, satavaptán, tolvaptán) que promueven la excreción de agua libre de electrolitos y por tanto podrían ser beneficiosos en pacientes con ascitis e hiponatremia. Véase Habib y Boyer (2012) Ther Adv Gastroenterol, 5(3) 189-197. El tratamiento intravenoso de terlipresina, opcionalmente en combinación con diuréticos, puede resolver la ascitis refractaria en pacientes hospitalizados.

Sin embargo, estas inyecciones intravenosas intermitentes de dosis altas (normalmente 1 o 2 mg en una dosis única) conllevan un alto riesgo de efectos secundarios. Estudios más recientes con pacientes con SHR hospitalizados indican que una infusión continua de terlipresina puede lograr una eficacia similar a la de las inyecciones intermitentes con un perfil de seguridad mucho mejor. Recientemente se ha informado del tratamiento de la ascitis mediante la administración de terlipresina por infusión continua en pacientes no hospitalizados (véase Patente de EE.UU. No 9,655,945 de Angeli et al). Sin embargo, sigue siendo un procedimiento invasivo, con los riesgos (tales como infecciones) y molestias que conlleva. Además, estos pacientes corren riesgo de hipotensión sistémica, y la dosificación intravenosa de terlipresina puede aumentar este riesgo debido a su corta T_{máx}. El tratamiento oral con terlipresina para la ascitis de la presente invención es adecuado para la administración ambulatoria y puede tolerarse mejor en términos de riesgo de hipotensión debido a un T_{máx} de terlipresina más prolongado.

Composiciones de terlipresina para su uso en procedimientos de tratamiento

Se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno que comprende administrar oralmente al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina; la enfermedad o trastorno puede ser, por ejemplo, hipotensión ortostática, hipertensión portal, varices sangrantes (*por ejemplo*, varices esofágicas) y ascitis (*por ejemplo*, ascitis asociada a cirrosis hepática) y síntomas y efectos secundarios asociados a las mismas. También se describe en el presente documento una composición de terlipresina para su uso en el tratamiento por vía oral de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

Se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica), comprendiendo el procedimiento administrar una o dos dosis (*por ejemplo*, una dosis que comprende de 1 a 2 (o más) comprimidos o cápsulas que comprenden terlipresina) 15, 20, 30, 40, 45 o 60 minutos antes de levantarse (*por ejemplo*, por la mañana o por la tarde; antes de las 16 o 17 horas), por ejemplo, diariamente. El comprimido o cápsula que comprende terlipresina puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg (*por ejemplo*, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22 mg) de terlipresina.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que sufre hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión postprandial) el procedimiento que comprende administrar una o dos dosis (*por ejemplo*, una dosis que comprende de 1 a 2 (o más) comprimidos o cápsulas que comprenden terlipresina).

- 5 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipertensión portal o varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal, comprendiendo el procedimiento administrar terlipresina oral en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 10 Pueden administrarse de 1 a 4 dosis (*por ejemplo*, una dosis que comprende de 1 a 2 comprimidos o cápsulas que comprenden terlipresina) al día. El comprimido o cápsula que comprende terlipresina puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg (*por ejemplo*, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22 mg) de terlipresina. La terlipresina puede administrarse por vía oral para prevenir la recurrencia tras un episodio tratado de varices sangrantes. El sujeto puede volver a casa mientras mantiene el tratamiento (lo que no es posible con la actual administración intravenosa de terlipresina). Las formulaciones orales de terlipresina pueden utilizarse para la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia varicosa.

- 15 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipertensión portal o varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal, comprendiendo el procedimiento administrar de 1 a 4 dosis (*por ejemplo*, una dosis que comprende de 1 a 2 comprimidos o cápsulas que comprenden terlipresina) diariamente. El comprimido o cápsula que comprende terlipresina puede contener aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg (*por ejemplo*, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22 mg) de terlipresina.

- 20 También se describen en el presente documento composiciones descritas en el presente documento, *por ejemplo*, una composición que comprende terlipresina, para el tratamiento de hipotensión, *por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión posprandial; o hipertensión, *por ejemplo*, hipertensión portal (*por ejemplo*, várices esofágicas sangrantes asociadas a hipertensión portal); o ascitis (*por ejemplo*, asociada a cirrosis hepática). La composición que comprende terlipresina puede administrarse en una forma de dosificación oral (*por ejemplo*, que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30, 40, 50 mg de terlipresina).

- 25 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipotensión ortostática neurogénica, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica. Por ejemplo, los fármacos que se utilizarán en combinación con la terlipresina oral incluyen mineralocorticoides, entre otros, fludrocortisona y/o midodrina, y/o piridostigmina y/o droxidopa y/o eritropoyetina y/o Northera y/o TD-9855.

- 30 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que sufre hipotensión postprandial, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la hipotensión postprandial. Por ejemplo, los compuestos que pueden utilizarse en combinación con la terlipresina oral incluyen uno o más de acarbose y goma guar y midodrina y/o Northera y/o TD-9855.

La terlipresina oral puede administrarse en combinación con un gran volumen (un bolo) de líquido fisiológico (*por ejemplo*, 100 mL, 200 mL, 500 mL o mayor volumen de líquido fisiológico).

- 35 También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende terlipresina y un segundo o tercer fármaco oral utilizado en el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica, incluyendo mineralocorticoides incluyendo, pero no limitándose a fludrocortisona y/o midodrina, y/o piridostigmina y/o droxidopa y/o eritropoyetina y/o Northera y/o TD-9855.

- 40 También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende terlipresina y un segundo o tercer fármaco oral utilizado en el tratamiento de la hipotensión postprandial, incluyendo, pero no limitado a acarbose, goma guar y midodrina y/o Northera y/o TD-9855.

También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de fludrocortisona.

- 45 La terlipresina oral puede administrarse en combinación con un gran volumen de líquido fisiológico (*por ejemplo*, 100 mL, 200 mL, 500 mL o mayor volumen de líquido fisiológico).

- También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece hipertensión portal / varices esofágicas sangrantes, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la hipertensión portal / varices esofágicas sangrantes. Entre los fármacos que deben utilizarse en combinación con la terlipresina oral se encuentran los betabloqueantes y el mononitrato de isosorbida. Las terapias no farmacológicas que pueden utilizarse en combinación con la terlipresina oral incluyen, entre otras, la ligadura endoscópica, la escleroterapia y las derivaciones quirúrgicas.
- También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece cirrosis, hipertensión portal/várices esofágicas sangrantes, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis C. Tales fármacos que se van a utilizar en combinación con terlipresina oral incluyen alfa-interferón tal como Peg-IFN-2a o IFN-a-2b.
- También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece cirrosis, hipertensión portal/várices esofágicas sangrantes, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. Tales fármacos que se van a utilizar en combinación con terlipresina oral incluyen Lamivudina, Telbivudina, Entecavir, Adefovir y Tenofovir.
- También se divulga en el presente documento un procedimiento para tratar a un sujeto que padece cirrosis, hipertensión portal/várices esofágicas sangrantes, comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de la fibrosis y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o cirrosis biliar primaria. Entre los fármacos que pueden utilizarse en combinación con la terlipresina oral se encuentran la pirfenidona, el nintedanib, el ácido obeticoólico, el ácido urodeoxicólico y el emricasán, todos ellos administrados por vía oral; también la vitamina E y la pioglitazona.
- También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de fibrosis hepática.
- En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece ascitis asociada con cirrosis hepática, en donde la composición farmacéutica se configura como un comprimido o cápsula que comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y se administra por vía oral tratando así al sujeto. En un aspecto se administran de 1 a 4 dosis diarias (*por ejemplo*, una dosis que comprende de 1 a 2 o más comprimidos o cápsulas que comprenden terlipresina). En algunas realizaciones, el comprimido o cápsula que contiene terlipresina contiene aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22 mg de terlipresina. En algunas realizaciones, al sujeto se le administran de 20 a 100 mg de terlipresina al día, de 40 a 100 mg de terlipresina al día, de 60 a 100 mg de terlipresina al día o 80 mg de terlipresina al día. En algunas realizaciones, la terlipresina se administra durante aproximadamente un día a aproximadamente 12 meses. En algunas realizaciones, la afección del sujeto no ha progresado hasta el síndrome hepatorenal (SHR). En algunas realizaciones, la administración de terlipresina se realiza de forma ambulatoria. En algunas realizaciones, la dosis de terlipresina aumenta desde aproximadamente un día hasta aproximadamente 12 meses. En algunas realizaciones, el tratamiento del sujeto comprende reducir el volumen de líquido ascítico antes, durante o después de un procedimiento de paracentesis.
- En algunas realizaciones, el tratamiento del sujeto comprende mejorar la función renal en el sujeto, por ejemplo, reduciendo la concentración de creatinina en suero y/o aumentando la concentración de sodio en plasma y/o aumentando la excreción urinaria de sodio y/o disminuyendo la concentración de urea en suero. En algunas realizaciones, el tratamiento del sujeto comprende la corrección de la hiponatremia en el sujeto.
- En algunas realizaciones, la terlipresina se administra en combinación con un diurético y/o en combinación con albúmina y/o en combinación con un betabloqueante.
- También se divulga en el presente documento una formulación de dosificación unitaria para administración oral (forma de dosificación oral) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un diurético y/o al menos un betabloqueante, para el tratamiento de un sujeto que padece ascitis.
- El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la condición a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario normalmente experto puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad.

Sujetos

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de ascitis en un sujeto. También se describen en el presente documento procedimientos para tratar la hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial) o la hipertensión portal (*por ejemplo*, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal) en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto padece una enfermedad neurológica. En algunas realizaciones, la afección neurológica es crónica o irreversible (*por ejemplo*, la afección es crónica e irreversible). En algunas realizaciones, el sujeto padece la enfermedad de Parkinson o Atrofia Multisistémica (AMS). En algunas realizaciones, el sujeto padece una Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) o una Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA). En algunas realizaciones, el sujeto padece Síndrome Hepatorrenal (SHR) (*por ejemplo*, SHR tipo 1 o SHR tipo 2). En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto padece insuficiencia cardíaca.

Dosificación y administración

Se describen en el presente documento procedimientos para tratar la hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión posprandial), hipertensión portal (*por ejemplo*, varices esofágicas sangrantes asociadas con hipertensión portal) o ascitis en un sujeto, comprendiendo el procedimiento la administración oral de una composición que comprende terlipresina. La composición que comprende terlipresina puede ser una forma de dosificación oral (*por ejemplo*, que comprenda 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 17, 20, 25, 30, 40, 50 mg de terlipresina).

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 µg/mL de concentración de terlipresina en un sujeto. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de terlipresina de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 µg/mL en un sujeto, *por ejemplo*, en el plasma del sujeto. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de terlipresina de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 µg/mL en un sujeto, *por ejemplo*, una concentración de terlipresina de aproximadamente 60 µg/mL en un sujeto.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 µg/mL (lisina -) de vasopresina en un sujeto. (La vasopresina es el metabolito activo de la terlipresina). Los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan una concentración de vasopresina de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 µg/mL en un sujeto, *por ejemplo*, en el plasma del sujeto. Los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan una concentración de vasopresina de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 µg/mL en un sujeto, *por ejemplo*, una concentración de vasopresina de aproximadamente 10 µg/mL en un sujeto.

La composición puede configurarse en una forma de dosificación sólida tal como una cápsula, *por ejemplo*, con un recubrimiento entérico. Alternativamente, la forma farmacéutica sólida puede ser un comprimido, *por ejemplo*, con un recubrimiento entérico.

La cápsula puede contener 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50 mg de terlipresina. Por ejemplo, la cápsula puede contener aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg de terlipresina, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg de terlipresina o 20 mg de terlipresina.

El comprimido puede contener 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50 o 100 mg de terlipresina.

El procedimiento puede comprender la administración hasta 2 veces al día.

El procedimiento puede comprender la administración hasta 3 o 4 veces al día.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos puede seleccionarse de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la condición a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico normalmente experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del medicamento necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad. Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se utilizan para el tratamiento de la ascitis, pueden proporcionarse en forma de cápsulas que comprenden 10, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 25 o 30 mg de terlipresina.

En algunas realizaciones, la dosis oral comprende aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg de terlipresina, aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg de terlipresina, aproximadamente 18 a aproximadamente 22 mg de terlipresina, o aproximadamente 20 mg de terlipresina.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse en una dosis única diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la administración hasta 2 veces al día. En algunas realizaciones, la composición se administra hasta 3 o 4 veces al día.

En algunas realizaciones, la composición se administra una o dos veces al día. Para tratar la hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica), la composición puede administrarse 15, 20, 30, 45 o 60 minutos antes de levantarse (*por ejemplo*, levantarse por la mañana, levantarse después de una siesta *por ejemplo* una siesta por la tarde). En algunos ejemplos, la composición no se administra a última hora de la tarde o por la noche (*por ejemplo*, la composición no se administra después de las 4 o 5 pm); sin estar limitado por la teoría, para prevenir la hipertensión supina. Por ejemplo, la composición que comprende terlipresina (*por ejemplo*, una cápsula recubierta o comprimido que comprende terlipresina), se administra a un sujeto que padece hipotensión (*por ejemplo*, hipotensión ortostática neurogénica), una vez por la mañana y una vez por la tarde. En otro ejemplo, la composición que comprende terlipresina (*por ejemplo*, una cápsula recubierta o comprimido) que comprende terlipresina), se administra a un sujeto que padece hipertensión portal o varices esofágicas sangrantes en forma de 2-4 comprimidos hasta 4 veces al día.

En algunas realizaciones, la administración se produce con el estómago vacío. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar antes de la ingesta de alimentos (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 6, 8, o más horas antes de la ingesta de alimentos). En algunas realizaciones, la administración tiene lugar después de la ingesta de alimentos (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 6, 8, o más horas después de la ingesta de alimentos). En algunas realizaciones, la administración se produce durante la ingesta de alimentos. En algunas realizaciones, la administración oral de terlipresina tiene lugar al menos 1 hora antes de una comida o al menos 2 horas después de una comida, para tratar así al sujeto. En algunas realizaciones, la administración oral de terlipresina tiene lugar al menos 1 hora antes de una comida o al menos 1 hora después de una comida, para tratar así al sujeto.

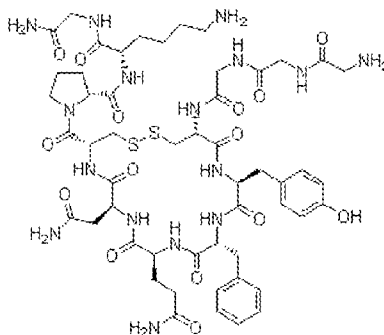
Un producto representativo de la invención es una formulación administrada por vía oral como cápsulas con recubrimiento entérico: cada cápsula contiene terlipresina coliofilizada con un polímero PVP y octanoato de sodio, y suspendida en un medio hidrófobo (lipofílico) que contiene: tricaprilato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y Tween 80; en otro producto representativo de la invención está presente adicionalmente aceite de ricino. Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto, es decir, un ser humano o un animal, para tratar al sujeto con una cantidad farmacológica o terapéuticamente eficaz de terlipresina descrita en el presente documento. El animal puede ser un mamífero *por ejemplo* un ratón, una rata, un cerdo, un perro, un caballo, una vaca o una oveja.

Las composiciones de la presente invención (*por ejemplo*, composiciones que comprenden terlipresina) pueden administrarse en una dosis única diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la administración hasta 2 veces al día. En algunas realizaciones, la composición se administra hasta 3 o 4 veces al día.

En algunas realizaciones, la administración de terlipresina por vía oral produce efectos secundarios reducidos en relación con un procedimiento de administración de terlipresina por otras formas de administración (*por ejemplo*, administración intravenosa). En algunas realizaciones, la administración de terlipresina por vía oral proporciona un mayor cumplimiento por parte del paciente (*por ejemplo*, cumplimiento por parte de un sujeto descrito en el presente documento) en relación con un procedimiento de administración de terlipresina por otras formas de administración (*por ejemplo*, administración intravenosa que no es conveniente para el tratamiento domiciliario).

Terlipresina

Como se describe en el presente documento, el principio activo farmacéutico descrito en el presente documento (*por ejemplo*, compuesto descrito en el presente documento, agente terapéutico descrito en el presente documento) es terlipresina, o una sal farmacéuticamente aceptable de terlipresina. La terlipresina (también conocida como triglicil lisina vasopresina) es un análogo sintético del neuropéptido humano vasopresina. La terlipresina es una prohormona de la lisina-vasopresina (triglicil lisina vasopresina TGLVP), *por ejemplo*, como se describe en Rittig et al., Movement Disorders, 1991, Vol. 6(1), p 21-28). Tras su administración y absorción en la circulación, las peptidasas endoteliales escinden los residuos glicilados de la prohormona, lo que permite una liberación prolongada de la lisina-vasopresina. Así, la terlipresina en sí tiene una débil actividad vasopresora intrínseca, pero es transformada en la vasopresina lisina (LVP) totalmente activa por las endopeptidasas endoteliales. La terlipresina también se conoce por sus nombres comerciales Teripress y Glypressin. La terlipresina tiene un peso molecular de 1227,37 g/mol y está representada por la fórmula:



Terlipresina

La terlipresina administrada por vía intravenosa se ha utilizado, por ejemplo, como fármaco vasoactivo en el tratamiento de la hipotensión (tensión arterial baja) y, por ejemplo, para el tratamiento de varices esofágicas, choque séptico, síndrome hepatorenal y ascitis.

5 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen terlipresina y pueden incluir una sal de ácido graso de cadena media en íntimo contacto o asociación con un medio sustancialmente hidrófobo. Por ejemplo, la terlipresina y el ácido graso de cadena media o derivado del mismo pueden recubrirse, suspenderse, pulverizarse o sumergirse en un medio sustancialmente hidrófobo formando una suspensión. Las composiciones de la invención no son emulsiones. Las composiciones son suspensiones oleosas y la cantidad de agua en las composiciones es muy baja, normalmente 1% o menos o 0,5% o menos.

La suspensión puede ser una suspensión líquida que incorpora material sólido, o una suspensión semisólida que incorpora material sólido (una pomada). Muchas de las composiciones descritas en el presente documento comprenden una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad igual o superior al 10% en peso. La forma sólida puede comprender una partícula (por ejemplo, consistir esencialmente en partículas, o consistir en partículas). La partícula puede producirse por liofilización, por secado por pulverización o por granulación.

La sal de ácido graso de cadena media generalmente puede facilitar o mejorar la permeabilidad y/o absorción de terlipresina. Las sales de ácidos grasos de cadena media pueden incluir derivados de sales de ácidos grasos de cadena media. La terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media están en forma sólida, por ejemplo, una partícula sólida tal como una partícula liofilizada, granulada, gránulo o microesfera. La terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media pueden estar ambas en la misma forma sólida, *por ejemplo*, ambas en la misma partícula. Alternativamente, la terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media pueden estar cada una en una forma sólida diferente, *por ejemplo*, cada una en una partícula distinta.

A diferencia de las emulsiones, en las que el agua es un constituyente esencial de la formulación, las composiciones descritas en el presente documento proporcionan una forma sólida tal como una partícula que contiene terlipresina, que se asocia entonces con el medio hidrófobo (oleoso). La cantidad de agua en las composiciones es generalmente inferior al 3% en peso, normalmente inferior a aproximadamente 2% o inferior al 1% en peso o aproximadamente 0,5% en peso o menos.

Las composiciones descritas en el presente documento son suspensiones que comprenden una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y al menos una sal de un ácido graso de cadena media. La forma sólida puede ser una partícula (*por ejemplo*, consistir esencialmente en partículas, o consistir en partículas). La partícula puede producirse por liofilización, secado por pulverización o granulación. La sal de ácido graso de cadena media suele estar presente en las composiciones descritas en el presente documento en una cantidad igual o superior al 10% en peso. Por ejemplo, la sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en la composición en una cantidad del 10%-50%, preferentemente 11%-18% o aproximadamente 11%-17% o 12%-16% o 12%-15% o 13%-16% o 13%-15% o 14%-16% o 14%-15% o 15%-16% o más preferentemente del 15% o 16% en peso, y el ácido graso de cadena media tiene una longitud de cadena de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente 8, 9 o 10 átomos de carbono.

La forma sólida que incluye terlipresina también puede incluir un estabilizador (*por ejemplo*, un estabilizador de la estructura proteica). Los estabilizadores de la estructura proteica son compuestos que estabilizan la estructura proteica en condiciones acuosas o no acuosas o que pueden reducir o prevenir la agregación de terlipresina, por ejemplo, durante un procedimiento de secado como la liofilización u otro paso de

procesamiento. Los estabilizadores de la estructura pueden ser moléculas polianiónicas, tal como el ácido fítico, iones polivalentes tal como Ca, Zn o Mg, sacáridos tal como un disacárido (por ejemplo, trehalosa, maltosa) o un oligo o polisacárido tal como la dextrina o el dextrano, o un alcohol de azúcar tal como el manitol, o un aminoácido tal como la glicina, o moléculas policationicas, tal como la espermina, o surfactantes tal como el monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80) o el ácido plurónico. Los polímeros no cargados, tal como el manitol, la metilcelulosa y el alcohol polivinílico, también son estabilizadores adecuados.

Aunque la polivinilpirrolidona (PVP) es conocida en la técnica como estabilizante, en las composiciones de la invención descritas en el presente documento, un polímero de PVP, por ejemplo, PVP-12, puede servir para aumentar el efecto del potenciador de la permeabilidad, *por ejemplo*, de forma sinérgica. El dextrano y otros polímeros formadores de matrices pueden tener un efecto similar al del PVP.

Puede añadirse un agente de carga, por ejemplo, manitol o glicina.

Por ejemplo, la sal del ácido graso puede ser octanoato de sodio y el medio hidrófobo puede ser aceite de ricino; la composición puede comprender además monooleato de glicerilo y monopalmitato de sorbitán o monocaprilato de glicerilo y tricaprilato de glicerilo y monooleato de sorbitán polioxietilenado. La composición puede comprender además tributirato de glicerilo, lecitina, etilisovalerato y al menos un estabilizador.

Una formulación ejemplar de terlipresina es la siguiente:

	Ingrediente	(% p/p)
Fracción hidrofílica	Terlipresina	0,235
	MgCl ₂	0
	PVP 12	10,004
	Octanoato de sodio	15,015
	MC 400	0
	Agua	1,01
Medio hidrófobo	Span 40	0
	Lecitina	0
	Isovalerato de etilo	0
	Monooleato de glicerilo	0
	Tributirato de glicerilo	0
	Aceite de ricino	0
	Tween 80	2,002
	GMC	4,004
	GTC	67,731

Sal de ácido graso de cadena media.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir la sal de un ácido graso de cadena media o un derivado del mismo en forma sólida. Por ejemplo, la sal del ácido graso de cadena media está en forma de partícula, tal como una partícula sólida. La partícula puede caracterizarse como una partícula granulada. La forma sólida puede resultar generalmente de un procedimiento de secado por pulverización o evaporación. La sal del ácido graso de cadena media puede estar en la misma partícula que la terlipresina. Por ejemplo, la terlipresina y la sal del ácido graso de cadena media pueden prepararse juntas preparando primero una solución, tal como una solución acuosa que comprenda tanto terlipresina como la sal del ácido graso de cadena media, y coliofilizando la solución para proporcionar una forma sólida o partícula que comprenda tanto terlipresina como la sal del ácido graso de cadena media (y otros ingredientes). Como se ha descrito anteriormente, las partículas sólidas resultantes se asocian a un medio hidrófobo. Por ejemplo, las partículas sólidas pueden estar suspendidas o inmersas en un medio hidrófobo.

Alternativamente, la sal de ácido graso de cadena media puede estar en la misma partícula o en una partícula diferente a la del API. Se cree que, si la sal de ácido graso de cadena media y la terlipresina se secan juntas después de la solubilización en la fracción hidrofílica, entonces se encuentran en la misma partícula en el polvo final.

- 5 Las sales de ácidos grasos de cadena media incluyen aquellas que tienen una longitud de cadena de carbono de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. Ejemplos de sales de ácidos grasos son el hexanoato de sodio, el heptanoato de sodio, el octanoato de sodio (también denominado caprilato de sodio), el nonanoato de sodio, el decanoato de sodio, el undecanoato de sodio, el dodecanoato de sodio, el tridecanoato de sodio y el tetradecanoato de sodio. La sal de ácido graso de cadena media puede contener un
- 10 catión seleccionado del grupo que consiste en potasio, litio, amonio y otros cationes monovalentes *por ejemplo* la sal de ácido graso de cadena media se selecciona de octanoato de litio u octanoato de potasio u octanoato de arginina u otras sales monovalentes de los ácidos grasos de cadena media.

- En general, la cantidad de sal de ácido graso de cadena media en las composiciones descritas en el presente documento puede ser del 10% hasta aproximadamente el 50% en peso de la composición farmacéutica a granel. Por ejemplo, la sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en una cantidad de
- 15 aproximadamente 10%-50%, preferentemente de aproximadamente 11%-40%, más preferentemente de aproximadamente 11%-28% en peso, por ejemplo, en aproximadamente 12%-13%, 13%-14%, 14%-15%, 15%-16%, 16%-17%, 17%-18%, 18%-19%, 19%-20%, 20%-21%, 21%-22%, 22%-23%, 23%-24%, 24%-25%, 25%-26%, 26%-27%, o 27%-28% en peso de la composición farmacéutica a granel. Por ejemplo, la sal de ácido
- 20 graso de cadena media puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 11%, al menos aproximadamente 12%, al menos aproximadamente 13%, al menos aproximadamente 14%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 16%, al menos aproximadamente 17%, al menos aproximadamente 18%, al menos aproximadamente 19%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 21%, al menos aproximadamente 22%, al menos aproximadamente 23%, al menos
- 25 aproximadamente 24%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 26%, al menos aproximadamente 27% o al menos aproximadamente 28% en peso de la composición farmacéutica a granel. En particular, la sal de ácido graso de cadena media (sal de sodio, potasio, litio o amonio o una mezcla de las mismas) puede estar presente en aproximadamente 12% -21% en peso de la composición farmacéutica a granel, preferentemente 11%-18% o aproximadamente 11%-17% o 12%-16% o 12%-15% o 13%-16% o 13%-15% o 14%-16% o 14%-15% o 15%-16% o más preferentemente 15% o 16%. La sal de ácido graso de cadena media (con una longitud de cadena de carbono de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono, en particular 8, 9 o 10 átomos de carbono) puede estar presente en aproximadamente 12% -21% en peso de la composición farmacéutica a granel, preferentemente 11%-18%, aproximadamente 11%-17% o 12%-16% o 12%-15% o 13%-16% o 13%-15% o 14%-16% o 14%-15% o 15%-16% o más preferentemente 15% o 16%. La sal de ácido
- 30 graso de cadena media (por ejemplo, sales de ácido octanoico, sales de ácido subérico, sales de ácido geránico) puede estar presente en aproximadamente 12% -21% en peso de la composición farmacéutica a granel, preferentemente 11%-18% aproximadamente 11%-17% o 12%-16% o 12%-15% o 13%-16% o 13%-15% o 14%-16% o 14%-15% o 15%-16% o más preferentemente 15% o 16%. En La sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en el polvo sólido en una cantidad de 50% a 90%, preferentemente en una cantidad
- 40 de 70% a 80%.

- Una composición de ejemplo comprende una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en la que la sal de ácido graso de cadena media no es una sal de sodio. La sal puede ser la sal de otro catión, por ejemplo, litio, potasio o amonio; se prefiere una sal de amonio.
- 45

Polímero formador de matriz:

- La composición de la invención puede comprender una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, al menos una sal de un ácido graso de cadena media y un polímero formador de matriz, y en la
- 50 que el polímero formador de matriz está presente en la composición en una cantidad del 3% o más en peso. La composición puede comprender una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina, al menos una sal de un ácido graso de cadena media y un polímero formador de matriz, y en la que el polímero formador de matriz está presente en la composición en una cantidad igual o superior al 3% en
- 55 peso. En particular, el polímero formador de la matriz puede ser dextrano o un polímero de polivinilpirrolidona (PVP), obtenible en BASF en diversos pesos moleculares. Por ejemplo, la polivinilpirrolidona puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 18% en peso, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso, más
- 60 preferentemente en una cantidad de aproximadamente 10% en peso. En particular, la polivinilpirrolidona puede ser PVP-12 y/o tener un peso molecular de aproximadamente 3000. Otros polímeros formadores de matriz tienen un efecto similar en las composiciones de la invención; dichos polímeros formadores de matriz incluyen

polisacáridos iónicos (por ejemplo, ácido algínico y alginatos) o polisacáridos neutros (por ejemplo, dextrano y HPMC), derivados del ácido poliacrílico y del ácido polimetacrílico y alcoholes orgánicos de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol polivinílico).

Fracción hidrofílica:

- 5 Los compuestos anteriores, incluyendo la terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media pueden solubilizarse en un medio acuoso y secarse a continuación para producir un polvo. El procedimiento de secado puede lograrse, por ejemplo, mediante liofilización, secado por pulverización o granulación. El polvo obtenido se denomina "fracción hidrofílica". En la fracción hidrofílica el agua está normalmente presente en una cantidad inferior al 6% o inferior al 3% o aproximadamente 2% o menos.
- 10 La liofilización puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos en la técnica *por ejemplo* como se describe en Lyophilization: Introduction and Basic Principles, Thomas Jennings, publicado por Interpharm/CRC Press Ltd (1999, 2002). El liofilizado puede molerse opcionalmente (*por ejemplo*, por debajo de 150 micrómetros) o triturarse en un mortero. Durante la producción industrial, el liofilizado se muele preferentemente antes de mezclar la fracción hidrofílica y el medio hidrófobo para producir una reproducibilidad lote a lote.
- 15 El secado por pulverización puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica *por ejemplo* como los descritos por Walters et al (2014) Next Generation Drying Technologies for Pharmaceutical Applications, J. of Pharm Sci 103;2673-2695.

- La granulación puede llevarse a cabo como se muestra por procedimientos conocidos en la técnica *por ejemplo* como se describe en Granulation, Salman et al, eds, Elsevier (2006) y en Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2ª edición, (2005) Dilip M. Parikh, ed. En el procedimiento de granulación pueden utilizarse diversos aglutinantes, tales como celulosas (incluyendo celulosas microcristalinas), lactosas (*por ejemplo*, lactosa monohidratada), dextrosas, almidón y manitol y otros aglutinantes como los descritos en las dos referencias anteriores.
- 20

Medio hidrófobo:

- 25 Aceite: Como se ha descrito anteriormente, en las composiciones de la invención descritas en el presente documento la terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media pueden estar en contacto o asociación íntima con un medio hidrófobo. Por ejemplo, uno o ambos pueden estar recubiertos, suspendidos, sumergidos o asociados de otro modo a un medio hidrófobo. Los medios hidrófobos adecuados pueden contener, por ejemplo, moléculas alifáticas, cíclicas o aromáticas. Ejemplos de un medio hidrófobo alifático adecuado incluyen, pero
- 30 no se limitan a, aceite mineral, monoglicéridos de ácidos grasos, diglicéridos, triglicéridos, éteres, ésteres y combinaciones de los mismos. Ejemplos de un ácido graso adecuado son el ácido octanoico, el ácido decanoico y el ácido dodecanoico, también los ácidos grasos C7 y C9 y los ácidos diácidos tales como el ácido sebácico y el ácido subérico, y sus derivados. Algunos ejemplos de triglicéridos son, entre otros, los triglicéridos de cadena larga, los triglicéridos de cadena media y los triglicéridos de cadena corta. Por ejemplo, el triglicérido de cadena larga puede ser aceite de ricino o aceite de coco o aceite de oliva, y el triglicérido de cadena corta puede ser tributirato de glicerilo y el triglicérido de cadena media puede ser tricaprilato de glicerilo. Los monoglicéridos se consideran tensioactivos y se describen a continuación. Algunos ésteres ejemplares son el isovalerato de etilo y el acetato de butilo. Ejemplos de un medio hidrófobo cíclico adecuado incluyen, pero no se limitan a, terpenoides, colesterol, derivados del colesterol (*por ejemplo*, sulfato de colesterol), y ésteres de
- 35 colesterol de ácidos grasos. Un ejemplo no limitativo de un medio hidrófobo aromático incluye el benzoato de bencilo.
- 40

Puede ser deseable que el medio hidrófobo incluya una pluralidad de moléculas hidrófobas. El medio hidrófobo también puede incluir uno o más tensioactivos (véase más adelante).

- 45 El medio hidrófobo también puede incluir uno o más polímeros adhesivos tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o derivado de poli(acrilato) Carbopol®934P (C934P). Dichos polímeros adhesivos pueden contribuir a la consolidación de la formulación y/o ayudar a su adherencia a las superficies mucosas.

Agentes activos de superficie (tensioactivos):

- 50 Las composiciones de la presente invención descritas en el presente documento pueden incluir además un agente tensioactivo. Por ejemplo, el agente tensioactivo puede ser un componente del medio hidrófobo como se ha descrito anteriormente, y/o el agente tensioactivo puede ser un componente de una forma sólida como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en la forma sólida o partícula que incluye terlipresina.

- Los agentes tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos iónicos y no iónicos. Ejemplos de tensioactivos iónicos son la lecitina (fosfatidilcolina), las sales biliares y los detergentes. Algunos ejemplos de tensioactivos
- 55 no iónicos son los monoglicéridos, el cremóforo, un éter de alcohol graso de polietilenglicol, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, Solutol HS 15, o un poloxámero o una combinación de los mismos. Ejemplos de monoglicéridos son el monocaprilato de glicerilo (también

denominado monooleato de glicerilo), el monodecanoato de glicerilo, el monolaurato de glicerilo, el monomiristato de glicerilo, el monoestearato de glicerilo, el monopalmitato de glicerilo y el monooleato de glicerilo. Algunos ejemplos de ésteres de ácidos grasos de sorbitán son el monolaurato de sorbitán, el monooleato de sorbitán y el monopalmitato de sorbitán (Span 40), o una combinación de los mismos. Algunos ejemplos de ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado son el monooleato de sorbitán polioxietilenado (Tween 80), el monoestearato de sorbitán polioxietilenado, el monopalmitato de sorbitán polioxietilenado o una combinación de los mismos. Los preparados comerciales de monoglicéridos que se utilizaron también contienen diversas cantidades de diglicéridos y triglicéridos.

Las composiciones descritas en el presente documento que incluyen un agente tensioactivo generalmente incluyen menos de aproximadamente 12% en peso de agente tensioactivo total (*por ejemplo*, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 6%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 2%, o menos de aproximadamente 1%). En determinadas realizaciones de la invención, la suma total de todos los tensioactivos es de aproximadamente 6%.

Procedimientos para fabricar composiciones farmacéuticas y las composiciones producidas

También se describen en el presente documento procedimientos para producir las composiciones descritas en el presente documento, por ejemplo un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende preparar una composición soluble en agua que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y una sal de ácido graso de cadena media (como se ha descrito anteriormente), secar la composición soluble en agua para obtener un polvo sólido, y suspender el polvo sólido en un medio hidrófobo, para producir una suspensión que contiene en forma sólida terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media, produciendo así la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica contiene 10% o más en peso de sal de ácido graso de cadena media.

Por ejemplo, un procedimiento para producir una composición farmacéutica puede comprender proporcionar un polvo sólido de una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y un polvo sólido que comprende una sal de ácido graso de cadena media, y suspender los polvos sólidos en un medio hidrófobo, para producir una suspensión que contiene en forma sólida terlipresina y la sal de ácido graso de cadena media, produciendo así la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica contiene 10% o más en peso de sal de ácido graso de cadena media.

La composición hidrosoluble puede ser una solución acuosa. El secado de la composición hidrosoluble puede lograrse mediante liofilización (liofilización), secado por pulverización o granulación. El paso de secado puede eliminar agua suficiente para que el contenido de agua en la composición farmacéutica a granel sea inferior a aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 3% o aproximadamente 2% o aproximadamente 1% o aproximadamente 0,5% o menos en peso. El paso de secado puede eliminar una cantidad de agua tal que el contenido de agua en el polvo sólido sea inferior al 6% o 5% o 4% o 3% o preferentemente inferior al 2% en peso. El contenido de agua es normalmente bajo y el agua puede ser adsorbida a la fase sólida durante la liofilización, es decir, el agua puede ser retenida por enlaces intermoleculares, la composición hidrosoluble puede comprender además un estabilizador, por ejemplo, metilcelulosa. El medio hidrófobo puede ser aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o una combinación de los mismos y puede contener además ácido octanoico; por ejemplo, el medio hidrófobo puede comprender un compuesto alifático, olefínico, cíclico o aromático, un aceite mineral, una parafina, un ácido graso tal como el ácido octanoico, un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un éter o un éster, o una combinación de los mismos. El triglicérido puede ser un triglicérido de cadena larga, un triglicérido de cadena media preferentemente tricaprilato de glicerilo o un triglicérido de cadena corta preferentemente tributirato de glicerilo, y el triglicérido de cadena larga puede ser aceite de ricino o aceite de coco o una combinación de los mismos. El medio hidrófobo puede comprender aceite de ricino o tricaprilato de glicerilo o tributirato de glicerilo o una combinación de los mismos, y puede comprender además ácido octanoico. Por ejemplo, el medio hidrófobo puede comprender tricaprilato de glicerilo o un éster de bajo peso molecular, por ejemplo, isovalerato de etilo o acetato de butilo. El principal componente en peso del medio hidrófobo puede ser el aceite de ricino y comprender además tricaprilato de glicerilo. Alternativamente, el componente principal en peso del medio hidrófobo puede ser el tricaprilato de glicerilo y comprender además aceite de ricino.

La composición puede comprender una suspensión que consiste esencialmente en una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición en una cantidad del 10% o más en peso. Por ejemplo, el medio hidrófobo puede consistir esencialmente en aceite de ricino, monooleato de glicerilo y tributirato de glicerilo; o el medio hidrófobo puede consistir esencialmente en tricaprilato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo; o el medio hidrófobo consiste esencialmente en aceite de ricino, tricaprilato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo. El medio hidrófobo puede comprender un triglicérido y un monoglicérido, por ejemplo, en el que el monoglicérido tiene el mismo radical de ácido graso que el triglicérido (por ejemplo, el triglicérido es tricaprilato de glicerilo y el monoglicérido es monocaprilato de glicerilo). La sal de ácido graso de cadena media de la composición

hidrosoluble puede tener el mismo radical de ácido graso que el monoglicérido de cadena media o que el triglicérido de cadena media, o una combinación de ambos. Por ejemplo, la sal de ácido graso de cadena media puede ser caprilato de sodio (octanoato de sodio), el monoglicérido puede ser monocaprilato de glicerilo y el triglicérido puede ser tricaprillato de glicerilo.

- 5 Muchas de las composiciones descritas en el presente documento comprenden una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y al menos una sal de un ácido graso de cadena media, y en la que la sal de ácido graso de cadena media está presente en la composición preferentemente en una cantidad del 10% o más en peso. La forma sólida puede ser una partícula (por ejemplo, consistir esencialmente en
- 10 partículas o estar formada por partículas). La partícula puede producirse por liofilización, granulación o secado por pulverización. La formulación puede consistir esencialmente o comprender una suspensión que comprende una mezcla de un medio hidrófobo y una forma sólida en la que la forma sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina y aproximadamente 10-20%, preferentemente 15%, de sal de ácido graso de cadena media, preferentemente octanoato de sodio, y un polímero de polivinilpirrolidona ; y en el que
- 15 el medio hidrófobo comprende aproximadamente 20-80%, preferentemente un 30-70% de triglicéridos de cadena media o corta, preferentemente tricaprillato de glicerilo o tributirato de glicerilo, aproximadamente 0-50%, preferentemente 0-30% de aceite de ricino, aproximadamente 3-10% de tensioactivos, preferentemente aproximadamente 6%, preferentemente monocaprilato de glicerilo y Tween 80; en determinadas realizaciones, la terlipresina está presente en una cantidad inferior al 33%, o inferior al 25%, o inferior al 10%, o inferior al 3%
- 20 o inferior al 2%.

En las formulaciones anteriores, los porcentajes son peso/peso.

- En condiciones normales de almacenamiento, la terlipresina, dentro de las formulaciones de la invención, es estable durante un periodo de tiempo prolongado. El estado químico y físico de la formulación es estable. Una vez administrada en el intestino, la terlipresina está protegida de los daños causados por el entorno
- 25 gastrointestinal, ya que las formulaciones son a base de aceite y, por lo tanto, se crea un entorno local independiente en el intestino donde la terlipresina está contenida en partículas suspendidas en aceite, lo que le confiere estabilidad in vivo.

- El procedimiento puede producir una composición que consiste esencialmente en terlipresina y una sal de ácido graso de cadena media y un medio hidrófobo. El polvo sólido (forma sólida) puede consistir esencialmente en
- 30 terlipresina y una sal de ácido graso de cadena media. También se describen composiciones farmacéuticas producidas por el procedimiento descrito en el presente documento. Por ejemplo, una forma de dosificación oral que comprenda la composición farmacéutica, en particular una forma de dosificación oral con recubrimiento entérico. También se divulga en el presente documento una cápsula que contiene las composiciones de la invención, por ejemplo, en la que la cápsula es un gel duro o una cápsula de gel blando. Por lo general, la
- 35 cápsula tiene recubrimiento entérico. También se proporciona una forma de dosificación rectal que comprende la composición farmacéutica, en particular un supositorio, o una forma de dosificación bucal. También se prevé un kit que incluya las instrucciones y la forma farmacéutica.

- La terlipresina y/o la sal de ácido graso de cadena media, o cualquier combinación de terlipresina y otros componentes, tales como estabilizadores de proteínas, pueden prepararse en una solución de una mezcla (*por*
- 40 *ejemplo*, formando una solución o mezcla acuosa) que pueden liofilizarse juntas y después suspenderse en un medio hidrófobo. Otros componentes de la composición también pueden ser opcionalmente liofilizados o añadidos durante la reconstitución de los materiales sólidos.

- La terlipresina puede solubilizarse en una mezcla, por ejemplo, incluyendo uno o más componentes adicionales tales como una sal de ácido graso de cadena media, un estabilizador y/o un agente tensioactivo, y el disolvente
- 45 se elimina para proporcionar un polvo sólido resultante (forma sólida), que se suspende en un medio hidrófobo. La terlipresina y/o la sal de ácido graso de cadena media pueden formarse en una partícula granulada que luego se asocia con el medio hidrófobo (por ejemplo, suspendida en el medio hidrófobo o recubierta con el medio hidrófobo). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes amortiguadores del pH, y otras sustancias como, por
- 50 ejemplo, acetato de sodio y oleato de trietanolamina.

- La forma sólida puede ser una partícula (*por ejemplo*, consistir esencialmente en partículas, o consistir en partículas). La partícula puede producirse por liofilización, por secado por pulverización o por granulación. La sal de ácido graso puede ser octanoato de sodio; la sal de ácido graso de cadena media puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 11% a aproximadamente 40% en peso o en una
- 55 cantidad de aproximadamente 11% a aproximadamente 28% en peso o en una cantidad de aproximadamente 15% en peso. La composición puede comprender además un polímero formador de matriz, por ejemplo, en donde el polímero formador de matriz es dextrano o un polímero de polivinilpirrolidona (PVP); por ejemplo, en donde la polivinilpirrolidona está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso o en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% en peso,
- 60 o en una cantidad de aproximadamente 10% en peso. El polímero de polivinilpirrolidona puede ser PVP-12 y/o

tener un peso molecular de aproximadamente 3000. La composición puede incluir además tensioactivos como los descritos anteriormente. La forma sólida también puede contener un aglutinante. También puede haber pequeñas cantidades de otros componentes hidrófobos como los descritos anteriormente.

Capsules: Las composiciones farmacéuticas preferidas son las formas farmacéuticas orales o los supositorios. Las formas de dosificación ejemplares incluyen cápsulas de gelatina o vegetarianas como las cápsulas de almidón hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), con recubrimiento entérico, que contienen el medicamento a granel. Las cápsulas que pueden usarse para encapsular las composiciones de esta invención son conocidas en la técnica y se describen por ejemplo en Pharmaceutical Capsules editado por Podczek and Jones, Pharmaceutical Press (2004) y en Hard gelatin capsules today - and tomorrow, 2nd edition, Steggeman ed publicado por Capsugel Library (2002).

Comprimido: Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden configurarse como comprimidos. Los comprimidos pueden fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes. Los comprimidos pueden prepararse con aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Formulaciones adicionales: Las composiciones de la invención pueden formularse utilizando procedimientos adicionales conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en las siguientes publicaciones: Pharmaceutical Dosage Forms Vols 1-3 ed., Lieberman, Lachman y Schwartz, publicado por Marcel Dekker Inc. Lieberman, Lachman y Schwartz, publicado por Marcel Dekker Inc, Nueva York(1989); Water-insoluble Drug Formulation 2da edición, Liu, editor, publicado por CRC Press, Taylor and Francis Group (2008); Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing and Delivery Systems, 2da edición por Ajay K. Banga (autor) publicado por CRC Press, Taylor and Francis Group (2006); Protein Formulation and Delivery, 2da edición, McNally y Hasted eds, publicado por Informa Healthcare USA Inc(2008); y Advanced Drug Formulation to Optimize Therapeutic Outcomes, Williams et al eds, publicado por Informa Healthcare USA (2008).

Las composiciones de la invención pueden formularse utilizando tecnología microparticulada, por ejemplo, como se describe en Microparticulate Oral Drug Delivery, Gerbre-Selassie ed., publicado por Marcel Dekker Inc (1994) y en Dey et al, Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, septiembre de 2008; 7 (3):. 1067-1075.

Kits

Las formas de dosificación oral pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede ser, por ejemplo, de metal o de plástico, tal como un empaque de ampolla. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado al envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, puede consistir en el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para medicamentos sujetos a receta médica o en un prospecto de producto aprobado.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad farmacológica o terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico (*por ejemplo* terlipresina) que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por un investigador o clínico y/o detiene o reduce el progreso de la afección que se está tratando o que de otro modo cura total o parcialmente o actúa paliativamente sobre la afección descrita en el presente documento o previene el desarrollo de la afección descrita en el presente documento (*por ejemplo*, hipotensión por ejemplo hipotensión ortostática neurogénica o hipotensión postprandial; hipertensión portal por ejemplo varices esofágicas sangrantes asociadas a hipertensión portal) o ascitis por ejemplo asociada a cirrosis hepática.

Administrado "en combinación", como se usa en el presente documento, significa que dos (o más) agentes terapéuticos diferentes se administran al sujeto durante el curso de la afección del sujeto con el trastorno, *por ejemplo*, los dos o más agentes terapéuticos se administran después de que el sujeto haya sido diagnosticado con el trastorno y antes de que el trastorno haya sido curado o eliminado o el tratamiento haya cesado por otras razones. En algunas realizaciones, la administración de un agente terapéutico todavía se está produciendo cuando comienza la administración del segundo, de modo que se produce un solapamiento en términos de administración. Esto se denomina a veces "entrega simultánea" o "concurrente". En otras realizaciones, la administración de un agente terapéutico finaliza antes de que comience la administración del otro tratamiento.

En algunas realizaciones de cualquiera de los casos, los agentes terapéuticos son más eficaces debido a la administración combinada. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico es más eficaz, *por ejemplo*, se observa un efecto equivalente con menos cantidad del segundo agente terapéutico, o el segundo agente terapéutico reduce los síntomas y efectos secundarios en mayor medida, que lo que se observaría si el segundo agente terapéutico se administrara en ausencia del primer agente terapéutico, o se observa la situación análoga con el primer agente terapéutico. En algunas realizaciones, la administración es tal que la reducción de un síntoma u otro parámetro relacionado con el trastorno es mayor que la que se observaría con un agente terapéutico administrado en ausencia del otro. El efecto de los dos agentes terapéuticos puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o mayor que aditivo. La administración puede ser tal que un efecto del primer agente terapéutico administrado sea todavía detectable cuando se administra el segundo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" como por ejemplo en "procedimiento de tratamiento" o "tratar" o "que trata" se refiere al tratamiento terapéutico, en el que el objeto es reducir o revertir o prevenir los síntomas o efectos secundarios de una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones divulgados en el presente documento se administran antes de la aparición de la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones divulgados en el presente documento se aplican durante o después de la aparición de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente de fibrosis hepática reductor de la terapia" y el término "agente de fibrosis hepática" se utilizan indistintamente. Un agente de la fibrosis hepática es un fármaco utilizado para el tratamiento de la fibrosis hepática y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y/o cirrosis biliar primaria. Dichos agentes (fármacos) para la fibrosis hepática que deben utilizarse en combinación con la terlipresina oral incluyen la pirfenidona, el nintedanib, el ácido obeticólico, el ácido urodeoxicólico, el emricasán, la vitamina E, la pioglitazona, la liraglutida, la pentoxifilina y la metformina. Los agentes pioglitazona, liraglutida, pentoxifilina y metformina se utilizan especialmente para el tratamiento de la EHNA.

La función y las ventajas de estas y otras realizaciones se comprenderán más plenamente a partir de los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen carácter ilustrativo y no deben considerarse limitativos del alcance de los sistemas y procedimientos expuestos en el presente documento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Biodisponibilidad de la terlipresina en perros

La terlipresina (nombre comercial Glypressin, Ferring) se administró a un grupo de seis perros por vía intravenosa (IV) y la terlipresina (BCN Peptides) en la formulación patentada a continuación (Tabla 1) se administró a otro grupo de seis perros por vía oral en forma de cápsulas con recubrimiento entérico. La dosificación intravenosa fue de 0,2 mg por perro, que es similar a la dosificación terapéutica en humanos. La dosificación oral fue de 20 mg, y se seleccionó asumiendo una BA de aproximadamente 1%. Se muestra la concentración de terlipresina y del metabolito activo lisina vasopresina en función del tiempo. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del metabolito activo lisina-vasopresina, así como de la terlipresina. Cada ampolla de Glypressin contiene 1 mg de acetato de terlipresina, que equivale a 0,85 mg de terlipresina base. Todas las dosis de este estudio se expresan en base a terlipresina.

Todos los animales fueron ayunados durante al menos 12 horas antes de la dosificación y a través de las primeras 4 horas de recogida de muestras de sangre.

En los tratamientos con cápsulas orales de terlipresina, para acidificar el estómago del perro, aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación cada animal recibió una única inyección subcutánea (SC) de pentagastrina (0,12 mg/mL) a un nivel de dosis de 0,006 mg/kg y un volumen de dosis de 0,05 mL/kg. Los mismos perros pueden utilizarse para más de un tratamiento, con un período de lavado de al menos 1 semana.

Se extrajo sangre en momentos predeterminados de la siguiente manera:

IV: predosis, 0,083, 0,166, 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 horas posdosis. **Cápsula oral:** antes de la dosis, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5, 9 y 12 horas después de la dosis.

Los resultados se muestran para el grupo de administración intravenosa en la Figura 1A y para el grupo de administración oral en la Figura 1B y también se muestran en la Tabla 2 a continuación.

TABLA 1 a continuación proporciona la composición que comprende terlipresina tal como se utilizó en este estudio de perros. La formulación comprende 10% de PVP y 15% de octanoato sódico en la fracción hidrofílica, y contiene tricaprilo de glicerilo como principal constituyente del medio hidrófobo.

TABLA 1. Formulación a base de terlipresina

La formulación utilizada en el estudio con perros es la siguiente:		
	Ingrediente	% peso/peso
Fracción hidrofílica	Terlipresina (base libre)	1,67
	PVP-12	10
	MgCl ₂	0,6
	Caprilato de sodio	15
Medio hidrófobo		
	GMC	4
	GTC	67
	Tween 80	2

TABLA 2 a continuación muestra la C_{máx}, el AUC y el tiempo medio para la terlipresina administrada por vía IV ("terlipresina IV") y por vía oral ("terlipresina oral") en este estudio.

TABLA 2. Biodisponibilidad de la terlipresina y la vasopresina en perros

Administrado	Terlipresina IV 0,2 mg (n=6)	Terlipresina oral 20 mg (n=4)	Terlipresina IV 0,2 mg (n=6)	Terlipresina oral 20 mg (n=6)
Medido	Terlipresina plasmática		Vasopresina plasmática (metabolito activo)	
C _{máx} (pg/mL)	59.130±30.875	22.705±22.255	1.286±599	2.921±2.984
AUC _(0-t) (hxp _g /mL)	9.133±4.282	13.319±11.282	1.693±579	3.499±3.757
AUC _(inf) (hxp _g /mL)	9.138±4.280	13.334±11.284	1.696±579	3.504±3.759
T _{1/2} (h)	0,232±0,022	0,61±0,24	0,68±0,11	0,84±0,41
Nota: En la tabla anterior, el AUC _{0-t} (hxp _g /mL) se calculó mediante procedimientos estándar; AUC = área bajo la curva, h = hora y t (tiempo) = 9h para IV y t = 12h para oral. AUC _(inf) (hxp _g /mL) donde inf = infinito se calculó mediante procedimientos estándar de extrapolación.				

5

Estos resultados demuestran que la terlipresina administrada por vía oral produce niveles en sangre (plasma) que son similares a la dosis terapéutica.

Ejemplo 2. Terlipresina oral para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica

10 Los pacientes con hipotensión ortostática neurogénica se asignan aleatoriamente para ser tratados con terlipresina oral (por ejemplo, hasta 100 mg diarios administrados dos veces al día) o placebo, además del tratamiento estándar. El paciente debe estar en ayunas durante al menos dos horas antes del inicio del estudio. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se miden en posición supina antes y después de la administración oral de terlipresina o placebo. Tras 40 minutos en decúbito supino, se inclina la cabeza del paciente hasta 45° durante 20 minutos, momento en el que se vuelven a medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Medidas de resultado primarias:

Cambio sobre el valor basal de la presión arterial.

Medidas de resultado secundarias:

Medida del mareo, aturdimiento, síncope (desmayo), fatiga, visión borrosa, debilidad en la posición de inclinación.

Ejemplo 3. Terlipresina oral para el tratamiento de la ascitis

Los pacientes en los que se confirma ascitis, por ejemplo ascitis asociada a enfermedad hepática tal como cirrosis hepática (*por ejemplo*, cirrosis hepática sin HRS tipo 1 o tipo 2), síndrome hepatorenal (HRS) (*por ejemplo*, síndrome hepatorenal tipo 1 o tipo 2), enfermedad cardíaca (*por ejemplo* insuficiencia cardíaca) o ascitis maligna se administran terlipresina por vía oral por ejemplo hasta 100 mg diarios administrados dos veces al día durante el curso del tratamiento que oscila de 1 día a 28 días. El paciente debe tomar el medicamento al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida.

Medidas de resultado primarias:

Disminución de la gravedad de la ascitis y de la acumulación de líquido de ascitis en comparación con el período de 28 días anterior al tratamiento. También se espera que este procedimiento reduzca el número de paracentesis necesarias para extraer líquido ascítico durante un periodo de 28 días, en comparación con el periodo de 28 días anterior al inicio del tratamiento, y algunos pacientes podrían evitar la paracentesis por completo. Además, se espera que la cantidad media de líquido extraído tras iniciar el tratamiento con terlipresina oral sea significativamente menor que antes del inicio del tratamiento.

Medidas de resultado secundarias:

Mejora del estado de salud del paciente (conseguida de forma segura sin efectos secundarios graves) en comparación con el periodo de 28 días anterior al inicio del tratamiento.

Ejemplo 4. Terlipresina oral para la prevención secundaria de la hemorragia por várices esofágicas

El propósito de este ensayo clínico es estudiar la eficacia del betabloqueante (*por ejemplo*, propranolol) frente a la terlipresina oral en la prevención del resangrado de varices esofágicas y la mejora de la supervivencia.

Los pacientes que han tenido un episodio de hemorragia esofágica se aleatorizan para recibir betabloqueante (*por ejemplo*, propranolol) o terlipresina oral.

El betabloqueante propranolol se administra como se conoce en la técnica, *por ejemplo*, propranolol se inicia a una dosis de 20 mg dos veces al día. El principio de dosificación incremental se utiliza para alcanzar la frecuencia cardíaca objetivo para el propranolol. La dosis se aumenta cada día alterno hasta alcanzar una frecuencia cardíaca objetivo de 55/min o hasta la dosis máxima de 360 mg/día si la medicación se tolera bien y la presión arterial sistólica es >90 mm Hg. En caso de aparición de efectos adversos intolerables, presión arterial sistólica <90 mm Hg o frecuencia del pulso <55/min, la dosis de la medicación se reduce gradualmente y, finalmente, se interrumpe si persisten estos efectos adversos.

La terlipresina se administra por vía oral a la dosis de una a cuatro cápsulas (20 mg cada una) al día, preferentemente una hora antes de una comida o dos horas después de una comida.

Medidas de resultado primarias:

Nueva hemorragia por varices esofágicas o muerte [Marco de Tiempo: Un año].

Medidas de resultado secundarias:

Aumento o disminución del tamaño de las varices esofágicas, aparición de nuevas varices esofágicas y aparición o empeoramiento de gastropatía hipertensiva portal y complicaciones.

[Marco de Tiempo: Un año]

Ejemplo 5. Terlipresina oral para el tratamiento de la hipotensión postprandial

Los pacientes con hipotensión postprandial se asignan aleatoriamente a dos grupos - uno para ser tratado con terlipresina oral (por ejemplo, hasta 100 mg, administrados a un paciente en ayunas una hora antes de una Prueba de Comida) y el otro para ser tratado con placebo; un tercer grupo puede comprender pacientes que reciben el tratamiento estándar.

Pruebas administradas antes y después de una comida estándar en todos los grupos:

- Frecuencia cardíaca [Marco de Tiempo: continuamente durante la Prueba de Comida; aproximadamente 4 horas].

] La frecuencia cardíaca se mide continuamente una hora antes y durante las Pruebas de Comida. Cada Prueba de Comida dura aproximadamente 4 horas.

- Presión Arterial [Marco de Tiempo: Una hora antes de las comidas y de forma continuada durante las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas)].

La presión arterial se mide continuamente durante cada una de las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas).

- Velocidad de la arteria cerebral media [Marco de Tiempo: continuamente durante las pruebas de comida (aproximadamente 4 horas)].

5 La velocidad de la arteria cerebral media se mide continuamente, *por ejemplo*, mediante doppler transcraneal una hora antes y durante las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas).

- Glucosa sérica [Marco de Tiempo: Una hora antes y cada 15 minutos durante las Pruebas de Comidas].

La glucosa sérica se mide una hora antes y cada 15 minutos durante las Pruebas de Comida.

10 • Insulina sérica [Marco de Tiempo: Cada 15 minutos durante las Pruebas de Comidas (aproximadamente 4 horas)].

Los niveles séricos de insulina se recogen cada 15 minutos durante las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas).

- Péptidos séricos: GIP (polipéptido inhibidor gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón) [Marco de Tiempo: Cada 15 minutos durante las Pruebas de Comidas (aproximadamente 4 horas)].

15 Los péptidos séricos se recogen cada 15 minutos durante la duración de las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas).

- Catecolaminas [Marco de Tiempo: Continuamente durante la Prueba de Comida (aproximadamente 4 horas)].

20 Los niveles de catecolamina se recogen continuamente durante las Pruebas de Comida (aproximadamente 4 horas).

Medidas de resultado primarias:

Cambios de la presión arterial entre las mediciones pre y posprandiales y diferencia (mejora) en esos cambios entre terlipresina y los otros dos grupos.

Medidas de resultado secundarias:

25 Medición del mareo postprandial, aturdimiento, síncope (desmayo), fatiga, visión borrosa y debilidad.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de la ascitis en un sujeto, en el que la composición farmacéutica está configurada como un comprimido o cápsula que comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg de terlipresina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y se administra por vía oral tratando así al sujeto.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el comprimido o cápsula se administra 1, 2, 3 o 4 veces al día.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se administran múltiples comprimidos o cápsulas 2 o 3 veces al día.
4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que al sujeto se le administran de 20 a 100 mg diarios de terlipresina, o de 40 a 100 mg diarios de terlipresina, o de 60 a 100 mg diarios de terlipresina, o 80 mg diarios de terlipresina.
5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que la terlipresina se administra durante aproximadamente un día a aproximadamente 12 meses.
6. La composición para uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, en la que la ascitis está asociada a cirrosis hepática.
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, en la que el tratamiento del sujeto comprende
 - reducir el volumen de líquido ascítico antes, durante o después de un procedimiento de paracentesis, o
 - mejorar la función renal del sujeto, por ejemplo, reduciendo la concentración sérica de creatinina, aumentando la concentración plasmática de sodio, aumentando la excreción urinaria de sodio o disminuyendo la concentración sérica de urea, o
- corregir la hiponatremia en el sujeto.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en la que la terlipresina se administra en combinación con
 - un diurético;
 - albúmina;
 - un betabloqueante; o
 - un antagonista del receptor V2 de la vasopresina, por ejemplo, vaptan.
9. La composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en la que la composición farmacéutica se administra al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida.
10. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el sujeto padece síndrome hepatorenal (SHR).

FIG 1A/ IV Terlipresina , 0,2 mg

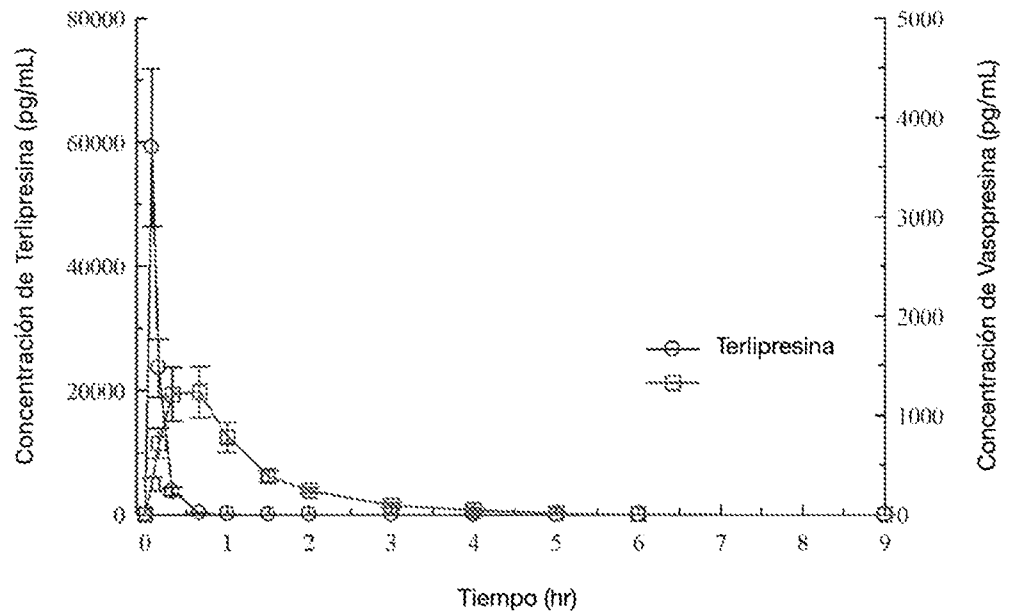


FIG 1B/ Terlipresina Oral, 20 mg

