



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 223**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04709870 .2**
86 Fecha de presentación : **10.02.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1626709**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **Composiciones enantioméricas de anfetamina para el tratamiento de ADHD.**

30 Prioridad: **10.02.2003 US 445793 P**
29.05.2003 US 473925 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Shire Canada Inc.**
2250 Alfred-Nobel Boulevard, Suite 500
Ville St-Laurent, QC H4S 2C9, CA

72 Inventor/es: **Couch, Richard, A.;**
Michaels, A. y
Hodgkins, Paul

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones enantioméricas de anfetamina para el tratamiento de ADHD.

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/445.793, presentada el 10 de febrero de 2003, y de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/473.925, presentada el 29 de mayo de 2003.

10 Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que las anfetaminas estimulan la actividad del SNC en seres humanos. Se cree que las anfetaminas, por ejemplo, modulan la liberación y la captación de neurotransmisores excitantes, tales como dopamina y norepinefrina. Se usan en el tratamiento del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHD) en niños, y se pueden usar para tratar otras dolencias. Se pueden administrar en solitario o junto con otros ingredientes activos. Ver, por lo general, los Documentos WO 00/23055, USSN 60/414401 y USSN 60/431963.

15 Entre los nombres comerciales de las anfetaminas se incluyen Dexedrene®, DextroStat®, los comprimidos de liberación inmediata Adderall® y las cápsulas Adderall XR® (57th Edition del Physicians Desk Reference, (Thomson PDR)).

20 En dichos productos, la anfetamina está típicamente contenida en forma de una o más sales, por ejemplo, en Adderall XR® y en los comprimidos Adderall®, una mezcla de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato y sulfato de anfetamina. Como puede verse, las anfetaminas se han usado en forma tanto racémica como enantiomérica.

25 En la actualidad, el ADHD se define como una dolencia del desarrollo cognitivo/del comportamiento. La falta de atención, sobreactividad e impulsividad se contemplan en la actualidad como los síntomas clínicos principales. Aunque los tratamientos actuales son útiles, se siguen desando mejoras, en particular para tratar de manera más beneficiosa uno cualquiera o más de los síntomas y/o disminuir los efectos secundarios observados, por ejemplo, deterioro del sueño (por ejemplo, aumento del tiempo hasta quedar dormido, cambios de fase en los modelos del sueño, típicamente hacia dormir más tarde), disminución en el apetito, etc.

30 Esta invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para un día de anfetamina l- y d, cada una en forma de base y/o sal y cada una adaptada para liberación de manera que la relación molar de de anfetamina l respecto de la anfetamina d liberada de la anterior en un periodo de tiempo posterior en el día sea superior a dicha relación liberada de la anterior en un periodo de tiempo anterior en el día, en el que dicho periodo de tiempo posterior en el día es de al menos una hora tras el periodo de tiempo anterior en el día. En diferentes aspectos, la invención se refiere a una combinación farmacéutica, en la que dicho periodo de tiempo anterior es el tiempo antes de 1:00 pm u 11:00 am de un día dado, y dicho periodo posterior es el momento a partir del cual (normalmente, una liberación posterior es mayor que aproximadamente tres horas en una liberación anterior); en la que dicha liberación de anfetamina en dicho periodo anterior comprende sustancialmente únicamente anfetamina d, anfetamina racémica, o una mezcla de anfetamina d- y l- que tiene más d- que anfetamina l; en la que la relación molar liberada de anfetamina d- a l- en dicho periodo anterior está comprendida entre aproximadamente 4/1 y aproximadamente, 2/1; en la que la relación molar liberada de anfetamina d- a l- en dicho periodo anterior es inferior a 1/1; en la que sustancialmente solo se libera anfetamina d en dicho periodo anterior; en la que dicha anfetamina liberada en dicho periodo anterior comprende una mezcla de anfetamina d- y l- que tiene más anfetamina l- que d; en la que dicha anfetamina liberada en dicho periodo posterior comprende sustancialmente únicamente anfetamina l, anfetamina racémica, o una mezcla de anfetamina d- y l que tiene más anfetamina l- que d; en la que la relación molar liberada de anfetamina l- a d en dicho periodo posterior está comprendida entre 2/1 y 6/1; en la que sustancialmente solo se libera anfetamina l en dicho periodo posterior; en la que la dosis total de anfetamina por día está comprendida entre 1 y 200 mg; que comprende dos formas de dosificación oral diferenciadas, una que se identifica por ser administrada en un momento para proporcionar la liberación de la anfetamina en dicho periodo anterior; y la otra identificada por ser administrada en un momento para proporcionar la liberación de la anfetamina en dicho periodo posterior; que comprende una única forma de dosificación oral que proporciona la liberación de la anfetamina en ambos periodos de tiempo anterior y posterior; que comprende una forma de dosificación que proporciona la liberación inmediata de anfetamina d en dicho periodo anterior; en el que las dosis se van a administrar individualmente en diferentes momentos, o se van a administrar una sola vez en una única cápsula de liberación por etapas; en la que las dosis se administran en una o más formas de dosificación que son formas de dosificación tanto de liberación inmediata como de liberación pautada y/o formas de dosificación de liberación sostenida o controlada; en la que las formas de dosificación de liberación sostenida o controlada o comprimidos o cápsulas contiene el isómero l; en el que se administran dos dosis de anfetamina al paciente diariamente, la primera dosis tiene una relación del isómero l al d de 1:3 o contiene únicamente el isómero d, y la dosis posterior contiene una relación del isómero l al d de más de 1:1 o contiene únicamente el isómero l, o en la que la segunda dosis contiene únicamente el isómero l.

65 En otros aspectos, la invención se refiere al uso de cantidades efectivas de los isómeros l- y d- de la anfetamina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ADHD en un paciente, en el que los isómeros l- y d- de la anfetamina están, cada uno de ellos, independientemente tanto en la forma de base libre como de sal, y cada uno está adaptado a la liberación de forma que la relación molar de anfetamina l a anfetamina d liberada del medicamento en un periodo de tiempo posterior en el día sea superior a dicha relación liberada del medicamento en un periodo de tiempo anterior en el día; y, en la que la relación molar de la cantidad total del isómero l respecto de la cantidad total

del isómero d administrada por día es mayor de 1:3. En diferentes aspectos, la invención se refiere al uso de dicha composición para tratar ADHD, en el que las dosis se van a administrar de forma individual en diferentes momentos o se van a administrar una vez en una cápsula de liberación por etapas; en el que las dosis se van a administrar en una o más formas de dosificación que son formas de dosificación tanto de liberación inmediata o de liberación pautada, y/o en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada; en el que las formas de dosificación de liberación sostenida o controlada o comprimidos o cápsulas contienen el isómero l; en el que se administran dos dosis de anfetamina al paciente diariamente, la primera dosis tiene una relación del isómero l al d de 1:3 o contiene únicamente el isómero d, y la dosis posterior contiene una relación del isómero l al d de más de 1:1 o contiene únicamente el isómero l, o en la que la segunda dosis contiene únicamente el isómero l.

En otros aspectos, la invención se refiere al uso de la combinación farmacéutica de la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para tratar el ADHD en un ser humano. En un aspecto, este uso medicamento para tratar el ADHD es un uso en la que la falta de atención posterior en el día se trata mediante el isómero l, preferiblemente tan efectivamente mediante dicho isómero l, como con la correspondiente cantidad molar de anfetamina d, y con menores efectos secundarios, por ejemplo, menos deterioro del sueño y/o menor efecto sobre la ingesta de alimento y/o pérdida de peso. Así, en una forma de realización, la relación mejorada de l al final del día (por ejemplo, a mediodía), produce efectos menores sobre el alimento nocturno, por ejemplo, la cena.

Por “temprano” o “más temprano”, y “posteriormente” y “más tarde”, usados de forma intercambiable respectivamente en el presente documento, se indica que hay al menos dos periodos en el día (por ejemplo, típicamente cada uno de una duración de una hora o más, por ejemplo, una a cuatro, cinco, seis, ocho horas) en el que las cantidades relativas liberadas de las anfetamina d- y l- son diferentes. Puede haber tres, cuatro o más periodos en los que varíen las cantidades relativas liberadas de la anfetamina d- y l-. Con respecto a dos cualesquiera de entre estos, el que se produce cronológicamente antes es el periodo anterior o más temprano, y el que se produce cronológicamente más tarde es el periodo posterior o más tarde. En las formas de realización preferidas, el periodo posterior de la invención se refiere al último de dichos periodos antes de irse a la cama. Típicamente, un periodo anterior es antes de 2:00 pm, 1:00 pm, 12:00 mediodía u 11:00, preferiblemente a aproximadamente entre 6:00 y 10:00 am, por ejemplo, antes de o con el desayuno, y un periodo posterior se produce después, respectivamente, por ejemplo, a o después de las 12 del mediodía, 2:00 pm, 4:00 pm, 6:00 pm, por ejemplo, antes de o con la comida o la cena, cronológicamente los periodos posteriores que se producen más tarde son normalmente más a menudo adecuados para adolescentes y adultos. Debe entenderse que todos estos términos son relativos y se definen en relación a una persona que tiene un horario de sueño que se produce por la noche. Sin embargo, los horarios alternativos, por ejemplo, cualquier turno de horas en el horario de sueño de una persona dada, o incluso en horarios invertidos, por ejemplo, gente que trabaja en turnos nocturnos, quedan dentro del ámbito de la definición, en la que las definiciones de los términos “más temprano” y “más tarde”, etc., cambian de acuerdo con lo anterior para tener en cuenta el turno en el horario de la persona dada. Por ejemplo, el periodo de tiempo temprano empezaría con la primera ingestión de dosis de anfetamina que realiza la persona en su “día”.

“Liberación” de anfetamina, por ejemplo, un enantiómero de la misma, significa la separación de la sustancia desde una forma de dosificación al medio circundante, por ejemplo, en el interior de un ser humano al que se ha administrado la forma de dosificación, medio líquido en el que se ha colocado la forma de dosificación para medida de las propiedades de disolución y/o liberación, tal como las velocidades de las mismas en condiciones seleccionadas, que a menudo modelan el interior del ser humano, tal como el estómago, intestino, (por ejemplo, tal como se describe en el Documento WO 00/23055), etc.

Por “sustancialmente únicamente” con respecto a un enantiómero dado se indica que la forma de realización contiene menos de un 2% en moles, preferiblemente menos de un 1% en moles, y más preferiblemente menos de un 0,5% en moles, del otro enantiómero.

“Combinación farmacéutica” se refiere a, por ejemplo, dos o más entidades (por ejemplo, ingredientes farmacéuticamente aceptables en una unidad de dosificación dada (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos en forma de cápsula, parche); formas de dosificación individual; por ejemplo, dos o más; y/o componentes individuales de una unidad de dosificación dada, por ejemplo, capas, perlas, compartimentos, matrices, recubrimientos, formas), que cooperan en la administración para conseguir las propiedades de liberación de esta invención. Por tanto, se incluyen las dosis unitarias únicas, tal como se describen en otra parte del presente documento, tales como formas multipa, multiperla, multimatriz, multicompartimentadas que consiguen una liberación controlada (por ejemplo, pulsada, mantenida, lenta, de primer orden, de segundo orden) a lo largo de un día entero de acuerdo con esta invención; y unidades de dosificación múltiple (para administrarse de forma simultánea o más a menudo, de manera secuencial), típicamente asociadas con, por ejemplo, en forma de un kit que contiene las unidades múltiples, identificadas de forma que indique el momento del día o la hora relativa en que se deben administrar dichas unidades. Uno de estos muchos kits es un paquete convencional tipo blíster (u otro sistema en bolsita o continente) que contiene las múltiples unidades y las instrucciones o notas o indicios respecto del momento y horario de administración. Otra manera de identificar el momento del día y/u otro orden de administración puede incluir la forma y el color de la unidad, y las combinaciones de los mismos.

“Cantidades efectivas” tiene su definición convencional, por ejemplo, cantidades suficientes para tener un efecto beneficioso sobre el estado de la enfermedad que está siendo tratada, por ejemplo, ADHD en niños, adolescentes o adultos. Las dosis diarias típicas totales están comprendidas en el intervalo entre 1 y 200 mg, más típicamente

entre 5 y 150 mg, preferiblemente, entre 10 y 100 mg, por ejemplo, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, etc. Las cantidades dosificadas en las formas de dosificación dadas en los intervalos de tiempo dados de acuerdo con esta invención totalizarán un valor diario comprendido normalmente en los intervalos mencionados. Las relaciones molares a alcanzar de acuerdo con esta invención incluyen todas las relaciones desde esencialmente uno de cualquiera de los enantiómeros hasta cualquier otra relación entre estos dos extremos, mientras se cumplan las propiedades de la invención.

Esta invención incluye todos los regímenes de administración de los dos enantiómeros de la anfetamina, por ejemplo, periodos de administración durante el día para cualquiera, o ambas, dosis relativas, todas las combinaciones de los dos enantiómeros, etc., mientras se cumplan las propiedades de la invención. De esta forma, los modos incluyen administrar más del isómero d temprano por la mañana (por ejemplo, de 6:00 am a 11:00 am), por ejemplo, solamente isómero d o una relación molar de d/l desde 1,5 hasta 5/1, o superior o inferior (por ejemplo, 3/1 como en Adderall®), y a continuación administrar una relación mayor del isómero l más tarde en el día (por ejemplo, 12:00 del mediodía o más tarde por ejemplo, 4:00 pm, 6:00 pm, etc.), por ejemplo, solamente isómero l o una relación molar de d/l desde 1,5 a 5/1, o superior o inferior. Es también posible administrar más anfetamina l que anfetamina d temprano en el día o las mismas cantidades de cada una de ellas (por ejemplo, en forma racémica), siempre que se consiga un aumento en la relación de l en el día de la invención. De manera similar, las dosis de cada isómero se pueden administrar en las formas más variadas por ejemplo, cada una se puede administrar de forma separada, conjuntamente en una única formulación, en paralelo, secuencialmente. Por tanto, en una forma de realización preferida, se puede conseguir una relación d/l mayor que uno por la mañana administrando, por ejemplo, sustancialmente solo el isómero de, o por ejemplo, una dosis de comprimidos de liberación inmediata Adderall® (en las que la relación d/l es 3/1), o una dosis de Adderall XR® (d/l es 3/1 y se libera más tarde en el día una segunda dosis pulsada 3/1), o cualquier dosis de d/l mayor que uno; y esto puede estar seguido por al menos una dosis más tras la mañana en la que la relación de l/d es mayor que la correspondiente en la(s) dosis de la mañana, tal como se ha descrito más arriba, en la que dicha dosis posterior está en forma de liberación inmediata (por ejemplo, a lo largo de un periodo comprendido entre aproximadamente 30 - aproximadamente 120 minutos), o en forma de liberación extendida, continua o controlada de cualquier otra manera, por ejemplo para conseguir un perfil de liberación de primer orden o diferente, a lo largo de un periodo de, por ejemplo, de 2 a 8 o más horas, dependiendo del calendario de la dosis, edad del paciente (por ejemplo, un adulto que desea una atención mejorada más tarde, o un niño), y otras consideraciones convencionales. Por supuesto, la dosis de la mañana se puede formular también en diferentes formas de liberación extendida, continua o controlada de cualquier otra manera. Las cantidades relativas liberadas de anfetamina d- y l- variables durante o entre los periodos de tiempo también abarca un desplazamiento continuo en la relación d/l, por ejemplo, conseguida mediante dos perfiles de liberación sostenida proporcionados a partir de dos porciones de composición diferentes administradas a la vez (unitaria o separadamente), o en diferentes momentos; incluyendo, por ejemplo, tener una relación creciente l/d desde un periodo al siguiente, o den uno o dos o más periodos, o a lo largo del día completo. Puede estar presente también una relación d/l constante durante un periodo, o desde un periodo al siguiente, siempre que dichos periodos sean seguidos por un periodo posterior en el que se aumenta la relación l/d.

Entre los muchos otros regímenes de administración que son adecuados para esta invención se incluyen aquellos en los que se administra el isómero l de forma que: su nivel en plasma es esencialmente constante durante todo el día, por ejemplo, en una forma suave de liberación sostenida; o alcanza niveles en plasma efectivos antes o después de conseguir al menos un nivel en plasma efectivo del isómero d; o su nivel en plasma es continuo o mantenido a lo largo del día mientras que el isómero d está pulsado o se administra de cualquier otra manera de una amplia variedad de formas entre las que se incluyen, pero no se limitan a, los modos de liberación inmediata o pulsante en Adderall XR®, o en los Documentos USP 6.322.819, WO 00/2305, USP 6.605.300, etc.; o se administran simultáneamente con el isómero de varias veces a lo largo del día, o en otros diferentes regímenes y variaciones, o combinaciones de los mismos. En todos los casos, la relación molar de ambos isómeros en cualquier momento dado puede permanecer constante o puede variar en cualquier dirección consistente con lo anterior, por ejemplo, se pueden administrar diferentes relaciones en diferentes pulsos. Se puede usar cualquiera de los isómeros en forma de base libre, o preferiblemente el isómero l, y el otro en forma de sal, o ambos pueden ser sales o bases libres, o una mezcla de formas de sal y base libre, etc.

Otros aspectos diferentes de la invención incluyen lo siguiente:

Se puede administrar más del isómero l que lo que se encuentra en realidad en Adderall XR® y/o en los comprimidos de liberación inmediata Adderall® en un día dado y/o en al menos una dosis, por ejemplo, en la que dos o tres dosis se pulsan o se administran de cualquier otra forma en el día (por ejemplo, con una separación de 1-6 horas, preferiblemente con una separación de 2-4 horas tal como se describe en, por ejemplo, el Documento WO 00/23055), se puede administrar más isómero l separadamente o en una o más de las dosis administradas de forma que la cantidad diaria total del isómero l quede aumentada; la cantidad del isómero l en cada una de las dosis usuales de Adderall XR® o en los comprimidos de liberación inmediata o pulsos se puede incrementar incluyendo más isómero l en cada componente de la forma de dosificación (la relación ponderal del isómero l al d- en estos productos Adderall® es perfectamente conocida a partir de las cantidades publicadas de cada sal de anfetamina en Adderall®, por ejemplo, en el prospecto de Adderall®, liberación inmediata).

Las relaciones del isómero d al l en al menos una de las dosis unitarias (por ejemplo, pulsos en los modos de liberación extendida o comprimidos/cápsulas en los modos de liberación inmediata) se pueden aumentar de acuerdo con lo anterior.

Se pueden usar diferentes relaciones en cada una de las dosis de liberación extendida (por ejemplo, pulso) y/o administrar dosis unitarias de manera separada en diferentes regímenes, incluyendo, en el que se administran dos dosis administradas por separado o dos pulsos de liberación extendida: (a) la primera dosis tiene cantidades de los isómeros l y d en una relación molar de 1/3, y la dosis posterior tiene una relación de 3/1, o (b) cada dosis tiene una relación de los isómeros l y d de 3:1 o 1:3 seguido por otra dosis de esencialmente sólo isómero l o una relación de los isómeros l y d de 1:1; o (c) la primera dosis administrada en la parte temprana del día tiene una relación del isómero l al d de 1:3 o contiene solo el isómero d, y la dosis posterior tiene una relación del isómero l al d aumentada en l tal como se ha descrito más arriba, por ejemplo, 2:1, 1:1, etc., o contiene únicamente el isómero l; o, en todos estos casos, diferentes cantidades mejoradas en l tal como se ha mencionado más arriba.

Cuando están implicadas 3 dosis (liberación inmediata, pulsada, controlada etc.), por ejemplo, temprano por la mañana (por ejemplo, 7:00 u 8:00 am), en mitad del día (por ejemplo, alrededor de mediodía, ejemplo, 11:00 am-1:00 pm) y al final de la tarde (por ejemplo, alrededor de 4:00-5:00 pm), se pueden usar las siguientes relaciones molares de ejemplo entre los isómeros d y l en cada una de las tres dosis en diferentes regímenes.

3:1, 3:1, 0:1;

1:0; 1:1; 0:1;

3:1, 1:1, 1:3;

3:1, 0:1, 0:1;

3:1, 1:1, 1:1;

3:1, 1:3, 1:3;

o la primera dosis tienen una relación del isómero l/d de 1:3 o contiene únicamente el isómero d, y la segunda y tercera dosis tiene cada una de forma independiente una relación del isómero l al d mejorada tal como se ha descrito más arriba, por ejemplo, 2:1, 1:1, etc., o contiene únicamente el isómero l; así como en una amplia variedad de otras variantes, de nuevo siempre que se cumplan las propiedades de la invención. Tal como en la forma de realización de esta invención con dosis múltiples, las dosis, aquí tres, se pueden dosificar de una vez en una única cápsula de liberación por etapas o individualmente en tres momentos diferentes. Ver las referencias anteriores.

Adicionalmente, siempre que se aumente la relación del isómero l/d más tarde en el día de acuerdo con lo anterior, son posibles otras muchas variantes. Por ejemplo, los periodos anteriores pueden tener cualquier perfil del isómero l/d, incluyendo regímenes de administración en los que se administra el isómero l se administra en una manera aumentada en un periodo anterior tanto en una relación l/d aumentada o incluso en solitario antes de un aumento en la relación del isómero l/d. Igualmente, en uno o más de las dosis unitarias extendidas (por ejemplo, dosis pulsadas), o unidades administradas por separado, por ejemplo, dosis de liberación inmediata, se puede administrar una cantidad del isómero l en solitario (por ejemplo, 100%, 95%, 90%, 80% etc. enantioméricamente puro) antes de la dosis de combinación de los isómeros l y d; o la "predosificación" del isómero l puede comprender esencialmente sólo el isómero l o puede comprender el isómero l y el isómero d con una relación del isómero l al d mejorada en l, como se ha descrito más arriba, por ejemplo, una relación mayor que 1/3 (l/d), preferiblemente mayor que 1:1. El isómero l se puede preadministrar típicamente al menos media hora antes de la dosis posterior, preferiblemente una o más horas antes de la dosis posterior, por ejemplo, 1 o 2, etc., horas antes. Alternativamente, se puede preadministrar análogamente el isómero d siempre que se cumplan las propiedades de la invención. La dosificación adicional del isómero l se puede realizar también temprano en el día, por ejemplo, antes o después de la primera/última dosis del isómero l y/o d de acuerdo con cualquiera de lo anterior. Más aún, en cualquiera de los regímenes de la invención, los isómeros, preferiblemente los isómeros l, se pueden administrar en forma de base libre (preferiblemente) o de sal, se puede aplicar también en la parte exterior de una cápsula o comprimido o perlas (u otras unidades) contenidas en el interior de una cápsula o comprimido etc., en las que estén disponibles para una liberación esencialmente inmediata tras entrar en contacto con los fluidos del cuerpo.

Sin desear quedar ligado por teoría alguna, los efectos beneficiosos del isómero l en esta invención se deben al menos en parte a su mayor componente noradrenérgico/cortical que el del isómero d, que se cree que tiene un mayor componente dopaminérgico/estriado.

Los siguientes regímenes son meramente ilustrativos de los diferentes regímenes que se pueden emplear.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen ambas anfetaminas d- y l- de acuerdo con la reivindicación 1 en las que la cantidad de anfetamina l es mayor que la cantidad de anfetamina d; por ejemplo, relaciones molares de l/d de 2/1, 3/1, 4/1, 5/1, etc., en algunos aspectos sin incluir mezclas racémicas o mezclas que contengan 48-52% en moles del isómero l de la cantidad total de los componentes de la anfetamina. A este respecto, esta invención también proporciona composiciones que contienen anfetaminas, de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de base libre y/o de sal, en cada caso comprendiendo una mezcla de ambos enantiómeros d- y l-, en los que la relación molar de cantidad de anfetamina l a anfetamina d es mayor que 1/3, por ejemplo, 1, 1/3, 1,5/3, 1,7/3, 1,9/3, 2/3, (2,2, 2,4, 2,6 3, 1/1, 4/3, 5/3, 2/1, 7/3, 8/3, 3/1, 10/3. Las relaciones comprendidas entre todas

estas formas de realización de ejemplo, así como las mayores y las menores que ellas, siguen quedando dentro de la invención, todas quedan incluidas (el término “relación”, tal como se usa en el presente documento (anteriormente y con posterioridad), hace referencia siempre a la relación molar.

5 Las combinaciones y procedimientos de esta invención son efectivos en el tratamiento de los síntomas clínicos de ADHD en niños, adolescentes, y adultos. La administración de cantidades aumentadas del isómero l tal como se describe en el presente documento tiene las ventajas adicionales de mantener la atención más tarde en el día, causando menores efectos secundarios, por ejemplo, deterioro del sueño, etc. Especialmente para las formas de realización preferidas de la invención, en las que, como resultado, la dosis total del isómero d tarde en el día se disminuye de la correspondiente en los tratamientos convencionales, en el que se administra una dosis inferior del isómero l durante el día, especialmente al final del día para conseguir un efecto sobre la atención (por ejemplo, según se mide mediante el punto final convencional del funcionamiento/operativa de ejecución (gestión del tiempo, organización, pensamiento jerarquizado, etc.) de lo que se requeriría para conseguir el mismo efecto mediante el isómero d, por tanto en algunos casos disminuyendo la dosis de anfetamina total y la dosis del isómero d. Esto resulta especialmente útil en adolescentes y adultos en los que es útil la atención vespertina.

En un aspecto de esta invención entonces, la cantidad diaria total de anfetamina d administrada se disminuirá desde la habitual en los regímenes actuales. Uno de los resultados de este aspecto será una disminución de los efectos secundarios atribuibles al isómero d, por ejemplo, comparado con los tratamientos actuales, incluyendo aquellos efectos secundario que también se producen con el isómero l, pero en menor extensión, por ejemplo, efectos adversos sobre el sueño. (Los efectos secundarios de los productos actuales incluyen insomnio, trastornos del sueño, déficit de sueño, latencia hasta quedar dormido, posibles cambios de base en los modelos del sueño con preferencia hacia dormir más tarde por la noche y por tanto despertarse más tarde por la mañana, efecto anoréxico, pérdida de peso, efectos sobre la ingesta de alimento, y/o abuso potencial, y también psicosis, descamaciones menores de la piel. Son también parte de esta invención los regímenes de administración en los que la cantidad de anfetamina d es inferior a la precedente hasta el momento, pero la cantidad total de anfetaminas administradas por día no es necesariamente inferior, por ejemplo, en la que la cantidad total de anfetaminas l- y d- es mayor que las cantidades totales administradas hasta la fecha.

Los perfiles de liberación de las anfetaminas se pueden conseguir rutinariamente mediante una amplia variedad de formulaciones convencionales, por ejemplo, con estructuras tales como sólidos que tengan esencialmente una composición homogénea o múltiples capas, perlas, matrices, materiales que proporcionan liberación impulsada osmóticamente, formas de liberación compartimentada (por ejemplo, parques transdérmicos, formas osmóticas) y diferentes combinaciones de las mismas, por ejemplo, capas sobre perlas, diferentes composiciones y configuraciones de perlas mezcladas conjuntamente en una cápsula o proporcionadas por separado, diferentes relaciones de isómeros en diferentes compartimentos, por ejemplo en un parche, dispositivo, composición, cualquiera de las cuales puede formularse para liberación inmediata, extendida o retardada.

Las formulaciones para conseguir los anteriores regímenes de dosificación son convencionales. Pueden usar tecnologías inmediatas, controladas, continuas, extendidas, pulsátiles etc., solas o en combinación para conseguir los regímenes deseados. Los ejemplos de formulaciones o preparaciones potenciales se encuentran, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como en el Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor, 1553-1593 (edición actual)). Cuando se van a emplear pulsos en una cápsula o comprimido de liberación extendida, se pueden usar los procedimientos y formulaciones descritos en el Documento WO 00/23055, incluyendo técnicas convencionales de pulsado tales como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos, sistemas osmóticos, y muchos otros. Cuando se deben conseguir perfiles de liberación más suaves, se pueden usar los procedimientos convencionales de liberación sostenida o controlada, ver por ejemplo, en R. K. Chang y J. R. Robinson, capítulo 4: “Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating”, en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 3, editado por H. A. Lieberman, L. Lachman, y J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R. J. Campbell y G. L. Sackett, capítulo 3: “Film coating”, en Pharmaceutical Unit Operations: Coating, editado por K. E. Avis, A. J. Shukla, y R. K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999.

Los propios ingredientes activos de las anfetamina son convencionales *per se* en cualquiera de las formas de isómero aislado, diferentes mezclas de isómeros, incluyendo racémicos, y en varias formas de base libre y de sal, incluyendo todas las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las que se mencionan en el presente documento. Todas estas formas isoméricas están comercialmente disponibles, o se preparan de manera rutinaria, por ejemplo, a partir de mezclas racémicas mediante procedimientos convencionales de resolución, entre los que se incluyen sales de adición diastereoméricas, procedimientos cromatográficos, preferiblemente procedimientos de HPLC, procedimientos enzimáticos, etc. Las cantidades relativas de isómeros en una mezcla dada variarán de acuerdo con el régimen deseado y puede variar desde racémico hasta el 100% de cualquiera de los isómeros y todas las cantidades relativas entre ellos.

Por ejemplo, las anfetaminas se pueden proporcionar en forma de perlas, por ejemplo, por ejemplo, teniendo un núcleo con un recubrimiento que permite la liberación de las sales de anfetamina entre ellas inmediatamente o con el tiempo, tal como una película farmacéuticamente aceptable insoluble en agua o soluble en agua, sola o con un agente regulador de la disolución. Ver, por ejemplo, el Documento USP 4.728.512. Se puede conseguir un perfil bifásico o multifásico de liberación combinando las perlas de liberación inmediata con otras perlas de liberación retardada, continua o controlada de otra manera, o proporcionando diferentes perlas de liberación extendida con diferentes perfiles de liberación.

ES 2 293 223 T3

Las perlas se pueden preparar por recubrimiento convencional de núcleos que contienen fármaco con un polímero insoluble en agua, o una combinación de polímeros insolubles en agua. Esto se puede realizar como combinación de capas, o una combinación de polímeros en un recubrimiento único. Las perlas resultantes (o comprimidos diminutos) pueden colocarse en una cápsula. Se pueden usar también para conseguir el perfil de liberación deseado cosas distintas a perlas en una carcasa tipo cápsula, comprimidos en una carcasa tipo cápsula (por ejemplo, uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación sostenida retardada, en una carcasa tipo cápsula).

Se pueden usar diferentes materiales poliméricos para alcanzar el tipo deseado de modelo de liberación, por ejemplo, liberación inmediata, continua, retardada. Por ejemplo, una forma de dosificación múltiple (por ejemplo, tal como se describe más adelante) se puede suministrar dosificaciones completas y rápidas de base o sales de anfetamina farmacéuticamente activas a un paciente múltiples veces a lo largo de un periodo de horas con una única administración oral, si se desea combinar las dosificaciones en una dosis unitaria; adicionalmente, se pueden combinar entre sí dosis con función de liberación sostenida o retardada o con dosis que tengan funcionalidad de liberación inmediata. Ver por ejemplo, el Documento USP 6.322.819.

Entre los ejemplos de posibles construcciones de perlas se incluyen los siguientes:

- Núcleo de azúcar, recubierto con anfetamina, recubierto con polímero,
- Núcleo de azúcar, recubierto con anfetamina, recubierto con mezcla de anfetamina y polímero, recubierto con polímero,
- Núcleo de azúcar, recubierto con anfetamina, recubierto con una concentración relativamente elevada de mezcla de anfetamina y polímero, recubierto con una concentración relativamente menor de anfetamina y polímero, recubierto con polímero,
- Perla que contiene anfetamina, recubierta con polímero,
- Perla que contiene anfetamina, recubierta con una mezcla de anfetamina y polímero, recubierta con polímero
- Perla, recubierta con anfetamina, recubierto con una concentración relativamente elevada de mezcla de anfetamina y polímero, recubierta con una concentración relativamente menor de anfetamina y polímero, recubierta con polímero,
- Comprimido o cápsula que contiene múltiples tipos de perlas como se ha descrito más arriba que tienen diferente horario de liberación de anfetamina y/o diferentes velocidades de liberación de anfetamina.

Además de las perlas recubiertas, se pueden usar también perlas matrices, es decir, que no necesitan capas para conseguir una liberación sostenida o retardada. Los componentes usados en dichas matrices se escogen entre los polímeros convencionales para liberación sostenida o liberación retardada.

Los detalles de uso de los constructores anteriores y otros, para conseguir un perfil de liberación específico como se ha descrito más arriba son completamente convencionales, y se pueden determinar por aquellas personas expertas en la técnica como máximo con unos cuantos experimentos paramétricos de rutina y ajustes convencionales, por ejemplo, que implican la identidad de los polímeros y de las mezclas de los mismos, cantidades relativas de componentes, espesor del recubrimiento, diámetros de perlas, número de capas y composiciones de las mismas. Así, por ejemplo, para un constructo dado, se pueden determinar los perfiles de disolución tal como se describen en el presente documento, y medirse los perfiles en plasma *in vivo*. Se pueden hacer de forma rutinaria la formulación completamente convencional y los ajustes en el perfil de disolución. Las formulaciones que tienen el perfil de liberación descritos en el presente documento producirán niveles en plasma que tengan las propiedades deseadas de relación I/d aumentada más tarde en el día de acuerdo con esta invención. Estos perfiles en plasma se correlacionarán con los perfiles de liberación a la vista de los factores habituales, por ejemplo, propiedades de disolución y absorción *in vivo*, semividas del isómero de la anfetamina (el isómero I es ligeramente más longevo), etc., dicha correlación es bien conocida para las anfetaminas y se puede determinar por rutina para cualquier combinación de anfetaminas dada de esta invención.

Los materiales adecuados que se pueden usar en las formulaciones de liberación sostenida de esta invención son bien conocidos, e incluyen acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, propionato de celulosa, etil celulosa, ácidos grasos y sus ésteres, alcoholes alquílicos, ceras, zein (prolamina procedente de maíz), y dispersiones poliméricas acuosas tales como Eudragit RS y RL30D, Eudragit NE30D, Aquacoat, Surelease, Kollicoat SR30D, y látex de acetato de celulosa.

Entre los procedimientos de fabricación de perlas se incluyen:

- a. Extrusión - esferonización. El(los) fármaco(s) y el resto de los aditivos se granulan con adición de una solución de ligante. La masa húmeda se hace pasar a través de un equipo extrusor equipado con un tamiz de cierto tamaño. Los extrudidos se esferonizan en un marumerizador. Las briquetas resultantes se secan y tamizan para aplicaciones posteriores.

b. Granulación de alta cizalladura - El(los) fármaco(s) y el resto de los aditivos se mezclan en seco, y a continuación la mezcla se humedece por adición de una solución de ligante en un granulador/mezclador de alta cizalladura. Los gránulos se amasan tras la humectación mediante la acción combinada del mezclado y la molienda. Los gránulos o briquetas resultantes se secan y tamizan para aplicaciones posteriores.

c. Formación de capas por solución o suspensión - Una solución o dispersión de fármaco(s) con o sin ligante se rocía sobre semillas con un tamaño de partícula concreto en un procesador de lecho fluidificado u otro equipo adecuado. Así, el fármaco queda como recubrimiento sobre la superficie de las semillas. Las briquetas cargadas de fármaco se secan para aplicaciones posteriores.

A efectos de la presente invención, las partículas núcleo tienen un diámetro comprendido entre aproximadamente 50-1500 micrómetros; más preferiblemente 100-800 micrómetros. Estas partículas a continuación pueden recubrirse en un aparato de lecho fluidificado con secuencias alternantes de capas de recubrimiento seleccionadas.

Las formas de perla se pueden incorporar, por ejemplo, a cápsulas de gelatina duras, tanto con vehículos adicionales, o en solitario. Los vehículos típicos a añadir a la formulación en cápsula incluyen rellenos tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato de calcio dihidrato, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otro relleno inerte. Además, puede haber ayudas al fluidizado tal como dióxido de silicio piroлизован, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de calcio, o cualquier otro material que imparta flujo al polvo. Se puede añadir adicionalmente un lubricante si es necesario, usando, por ejemplo, polietilenglicol, leucina, behenato de glicol, estearato de magnesio o estearato de calcio.

La composición puede también incorporarse a un comprimido, en particular por incorporación a un comprimido matriz, que rápidamente dispersa las partículas tras la ingestión. Con el fin de incorporar tales partículas en dicho comprimido, se debe añadir al comprimido un relleno/ligante que pueda aceptar las partículas, pero que no permite su destrucción durante el procedimiento de formación del comprimido. Entre los materiales que son adecuados a este fin se incluyen celulosa microcristalina (AVICEL®), polisacárido de soja (EMCOSOY®), almidones pregelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), y polietilenglicoles (CARBOWAX®). Los materiales están preferiblemente presentes en el intervalo de 5-75% (p/p), con un intervalo más preferido de 25-50% (p/p).

Además, se añaden desintegrantes de manera opcional con el fin de dispersar las perlas una vez se ha ingerido el comprimido. Entre los desintegrantes adecuados se incluyen; carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (AC-DI-SOL®), glicolato de almidón sodio (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), y polivinilpirrolidona entrecruzada (Plasone-XL). Estos materiales están preferiblemente presentes en el intervalo de 3-15% (p/p), con un intervalo más preferido de 5-10% (p/p).

Los lubricantes también se añaden de manera opcional para asegurar una formación correcta del comprimido, y estos pueden incluir: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes están preferiblemente presentes en el intervalo de 0,1-10% (p/p), con un intervalo más preferido de 0,3-3,0% (p/p).

Los comprimidos se forman, por ejemplo, como sigue. Las partículas se introducen en un mezclador junto con AVICEL®, desintegrantes y lubricante, se mezcla durante un número determinado de minutos para conseguir una mezcla homogénea, que a continuación se coloca en la tolva de una prensa de empastillado en la que se comprimen los comprimidos. La fuerza de compresión usada es adecuada para formar un comprimido, sin embargo, no es suficiente para fracturar las perlas o los recubrimientos.

Cuando no se desea una liberación inmediata, se pueden usar por ejemplo, diferentes materiales entéricos, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, y los polímeros acrílicos EUDRAGIT® como recubrimientos gastrorresistentes y enterosolubles para la liberación de fármacos en el intestino, cuando así se desee. Los materiales entéricos, que son solubles a valores de pH más altos, se usan frecuentemente para sistemas de administración específicos del colon, y se pueden emplear en su totalidad en forma convencional en el sistema SR de esta invención. Los polímeros entéricos usados en esta invención se pueden también modificar de manera convencional mezclándolos con otros productos de recubrimiento conocidos que no sean sensibles al pH. Entre los ejemplos de estos productos de recubrimiento se incluyen los ésteres neutros del ácido metacrílico con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, comercializado habitualmente bajo los nombres comerciales de EUDRAGIT® y EUDRAGIT® RL; una dispersión de éster neutro con ningún grupo funcional, comercializado bajo los nombres comerciales de EUDRAGIT® NE30D y EUDRAGIT® NE30; y otros productos de recubrimiento independientes del pH.

Una capa de recubrimiento protectora convencional puede aplicarse también inmediatamente en el exterior del núcleo, tanto en forma de un núcleo matriz que contiene fármaco como un núcleo recubierto de fármaco, mediante técnicas convencionales de recubrimiento tales como recubrimiento en cesta o recubrimiento en lecho fluidizado usando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados, o usando dispersiones poliméricas acuosas. Entre los materiales adecuados para la capa protectora se incluyen derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, dispersiones acuosas de etilcelulosa (AQUACOAT®, SURELEASE®, EUDRAGIT® RL 30D, OPADRY®) y similares. Los niveles habituales de recubrimiento están comprendidos entre 1 y 6%, preferiblemente 2-4% (p/p).

Se puede aplicar de manera opcional adicionalmente a la composición de la presente invención. OPADRY®, OPA-DRY II® (Colorcon) y las correspondientes calidades coloreadas e incoloras de Colorcon se pueden usar para evitar que las briquetas sean pegajosas y proporcionar color al producto. Los niveles típicos de recubrimiento protector o de color están comprendidos entre 1 y 6%, preferiblemente 2-3% (p/p). Se pueden añadir muchos ingredientes a la formula de sobrerrecubrimiento, por ejemplo, para proporcionar una liberación más rápida (inmediata), tales como plastificantes: citrato de acetiltriethyl, citrato de triethyl, citrato de acetiltributyl, sebacato de dibutyl, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicoles y el resto; lubricantes, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio.

Entre los componentes modificantes opcionales de una capa protectora que se pueden usar sobre el recubrimiento entérico o el resto de recubrimientos incluyen una capa barrera de penetración al agua (polímero semipermeable) que se puede recubrir sucesivamente tras el recubrimiento entérico o el resto de recubrimientos para reducir la velocidad de penetración de agua a través de la capa de recubrimiento entérico, e incrementar de esta forma el periodo de latencia de la liberación del fármaco. Se pueden usar los recubrimientos de liberación sostenida normalmente conocidos de una persona experta en la técnica a este efecto mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en cesta o recubrimiento en lecho fluidizado usando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados, o usando dispersiones poliméricas acuosa. Por ejemplo, se pueden usar los siguientes materiales: acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zein, y dispersiones poliméricas acuosas tales como EUDRAGIT® RS y RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, látex de acetato de celulosa. Se puede usar también una combinación de los polímeros anteriores con polímeros hidrófilos tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropilmetilcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona.

Los principios de la tecnología de liberación sostenida que se pueden aplicar a esta invención, incluyendo los modos de ejemplo mencionados en el presente documento se describen por ejemplo, en R. K. Chang y J. R. Robinson, capítulo 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating", en *Pharmaceutical Dosage Forms: Comprimidos*, volumen 3, editado por H. A. Lieberman, L. Lachman, y J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R. J. Campbell y G. L. Sackett, capítulo 3: "Film coating", en *Pharmaceutical Unit Operations: Coating*, editado por K. E. Avis, A. J. Shukla, y R. K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999, las descripciones de las cuales se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento.

Cuando se desea alcanzar una administración pulsada, por ejemplo, una liberación primera inmediata o retardada y continua seguida por una segunda de forma que la liberación sea posterior en el tiempo, se puede usar la técnica indicada en el Documento USP 6.322.819. A este respecto, las sales o base de anfetamina se pueden proporcionar en el interior o formando parte de una semilla núcleo alrededor de la cual se aplica el recubrimiento entérico. Alternativamente, se puede recubrir una semilla núcleo con una o más capas de anfetaminas. En esta técnica, se puede conseguir también una liberación inmediata retardada del fármaco mediante el recubrimiento del fármaco con un recubrimiento entérico. Con respecto a esta forma de realización, las anfetaminas se pueden proporcionar en el interior o formando parte de una semilla núcleo, durante el procedimiento de fabricación de la semilla núcleo. Alternativamente, se puede recubrir una semilla núcleo con una o más capas de anfetaminas.

En un aspecto de esta forma de realización, un polímero semi-permeable, que puede comprender un polímero poco permeable al agua e insensible al pH se dispone en forma de capa sobre la superficie del recubrimiento entérico, con el fin de obtener un tiempo de liberación sostenida prolongado. Este recubrimiento de polímero semi-permeable controla la erosión del recubrimiento entérico sensible al pH en un entorno de pH alcalino en el que se disolvería rápidamente un polímero sensible al pH. Se puede aplicar otra capa sensible al pH sobre la capa poco permeable al agua para retrasar aun más el momento de la liberación. Además de la capa protectora, la composición puede comprender un ácido, que se incorpora a la capa farmacéuticamente activa o se recubre sobre la superficie de la capa activa para reducir el valor del pH del entorno alrededor de la capa de polímero entérico. La capa ácida puede aplicarse también sobre la parte externa de la capa del recubrimiento entérico sensible al pH, seguido por una capa de polímero con baja permeabilidad al agua. La liberación del ingrediente activo, de esta forma, puede retrasarse y se puede aumentar la velocidad de disolución en un entorno alcalino.

Se puede conseguir también la administración en pulsos mediante la combinación de materiales con un componente de liberación inmediata rodeando un núcleo comprimido recubierto que se rompe tras un periodo de exposición a los fluidos gástricos, ver el Documento USP 6.183.780. Se describen otras formas diferentes de liberaciones pulsantes en la Patente de los Estados Unidos N° 6.340.476.

Las formulaciones de la invención pueden además estar en forma de comprimido, por ejemplo, tal como se describe en el Documento USP 6.384.020, por ejemplo, que comprende lactitol (4-O-(-D-galactopiranosil-D-glucitol monohidrato), y puede comprender además agentes de carga, agentes desintegrantes, glidantes, lubricantes, colorantes, agentes ligantes.

Los agentes de carga empleados en el presente documento pueden ser celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® (FMC Corp.) o EMCOCEL® (Mendell Inc.); fosfato de calcio, por ejemplo, EMCOMPRESS® (Mendell Inc.); sulfato de calcio, por ejemplo, COMPACTROL® (Mendell Inc.); y almidones, por ejemplo, STARCH 1500. Como agentes desintegrantes que se pueden emplear en el presente documento celulosa microcristalina, almidones, crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL® (International Specialty Products); glicolato de almidón sodio,

ES 2 293 223 T3

por ejemplo, EXPLOTAB® (Mendell Inc.); y croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL® (FMC Corp.). Los antiadherentes y glidantes usados en el presente documento pueden incluir talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, laurel sulfato de sodio y estearatos metálicos. Los lubricantes empleados en el presente documento pueden ser estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, sterotex, talco, dióxido de sílice coloidal, ceras y similares. Los agentes ligantes empleados en el presente documento pueden incluir polivinil pirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y similares. Los comprimidos se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el procedimiento de granulación en húmedo o la compresión directa.

Las presentes composiciones también pueden tener un perfil de disolución independiente del pH o poco dependiente del pH, tal como se describe en el Documento USP 6.287.599. Dicha composición puede incluir al menos un agente farmacéuticamente activo que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH, y al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH, y al menos un agente dependiente del pH que aumenta la velocidad de disolución de al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH, por ejemplo, mayor de 5,5.

Los agentes de liberación sostenida no dependientes del pH que se pueden incluir en dicha composición incluyen pero no se limitan a, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo/cloruro de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, carragenano, ácido algínico y sales de los mismos, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, goma de karaya, goma de acacia, goma de tragacanto, goma de garrofín, goma de guar, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol de cetilo, aceites vegetales hidrogenados, y alcohol de estearilo. En general, el al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 5% en peso hasta 50% en peso, preferiblemente entre 10% en peso y 30% en peso.

Los agentes dependientes del pH que aumentan la velocidad de liberación de al menos un agente farmacéuticamente activo desde el comprimido a un pH mayor de 5,5 incluyen polímeros que se hinchan a un pH mayor de 5,5, y agentes entéricos, y/o agentes que aumentan la solubilidad de al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH mayor que 5,5, manteniendo un microentorno ácido en el comprimido, por ejemplo, un ácido orgánico. El al menos un agente dependiente del pH está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 0,5% en peso y el 40% en peso, preferiblemente entre 1% en peso y el 20% en peso. Los polímeros que se hinchan a un pH mayor que 5,5 incluyen copolímeros de ácido acrílico, alginato de sodio, carragenano, ácido algínico, pectina, y carboximetil celulosa de sodio. Los agentes entéricos incluyen todos los indicados más arriba, por ejemplo, acetato de celulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, acetato de polivinil ftalato, copolímeros del ácido metacrílico, acetato de celulosa trimellitato, hidroxipropil metilacetato de celulosa, succinato, shellac, y zein. Los agentes que incrementan la solubilidad de el al menos un agente farmacéuticamente activo a un pH mayor que 5,5 incluyen ácidos orgánicos. Dichos ácidos orgánicos mantienen un microentorno ácido en el comprimido, e incluye ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido atípico, glucono delta-lactona, y ácido málico. El material o composición independiente del pH puede incluir además otros materiales tales como agentes de carga, agentes desintegrantes, antiadherentes y glidantes, lubricantes, agentes ligantes, et. Los agentes desintegrantes que se pueden incluir en la composición incluyen celulosa microcristalina, almidones, crospovidona (por ejemplo, Polyplasdone XL, International Specialty Products.), glicolato de almidón sodio (Explotab, Mendell Inc.), y croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol, FMC Corp.). El agente desintegrante puede estar presente en la composición en una cantidad comprendida entre 0,5% en peso y el 30% en peso, preferiblemente entre un 1% en peso y un 15% en peso.

Los antiadherentes y glidantes que se pueden emplear en la composición incluyen talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio, y estearatos metálicos. El antiadherente o glidante puede estar presente en la composición en una cantidad comprendida entre un 0,2% en peso y un 15% en peso, preferiblemente entre un 0,5% en peso y un 5% en peso. Los lubricantes que se pueden emplear en la composición incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceite de semillas de algodón hidrolizado (sterotex), talco, y ceras, incluyendo cera de abeja, cera de carmuda, alcohol de cetilo, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrolizados, y alcohol de estearilo. El lubricante puede estar presente en una cantidad comprendida entre un 0,2% en peso y un 20% en peso, preferiblemente entre un 0,5% en peso y un 5% en peso. Los agentes ligantes que se pueden emplear incluyen polivinil pirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, solución de sacarosa, solución de dextrosa, goma de acacia, tragacanto y garrofín. El agente ligante puede estar presente en la composición en una cantidad comprendida entre un 0,2% en peso y un 10% en peso, preferiblemente entre un 0,5% en peso y un 5% en peso.

Las composiciones de la presente invención se pueden fabricar mediante los procedimientos indicados mas arriba, entre los que se incluyen el procedimiento de compresión directa, o mediante un procedimiento de granulación en húmedo. En el procedimiento de compresión directa, el al menos un agente farmacéuticamente activo y el resto de los ingredientes se tamizan a través de un tamiz de acero inoxidable, tal como un tamiz de acero inoxidable de malla 40. Los materiales tamizados se cargaron a continuación en un mezclador adecuado, y se mezclaron, por ejemplo durante 10 minutos con una barra intensificadora durante tres minutos. A continuación, la mezcla se comprimó en comprimidos en una prensa rotatoria usando utillaje apropiado. Los comprimidos comprimidos pueden recubrirse, si se desea.

El procedimiento de granulación en húmedo, el al menos un agente farmacéuticamente activo y el resto de ingredientes se granulan con un fluido de granulación (por ejemplo, alcohol de isopropilo, alcohol etílico, y agua) en un

mezclador orbital, mezclador de alta cizalladura, o granulador de lecho fluidizado. Los agentes ligantes pueden estar contenidos en el fluido granulador, o pueden estar en la mezcla seca. Los gránulos húmedos se pueden secar en un horno o secadero de lecho fluidizado, y tamizado a continuación mediante un tamiz adecuado para obtener gránulos de fluido libre. Los gránulos resultantes se pueden combinar con un lubricante y glidante adecuado, y los gránulos lubricados se pueden comprimir en una prensa rotatoria usando utillaje apropiado. Si se desea se puede aplicar un recubrimiento a los comprimidos comprimidos.

Se pueden usar también los sistemas convencionales de suministro osmótico. Dichos sistemas se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nros. 5.308.348; 5.260.069; 5.232.705; 4.871.549; 5.156.850; 5.312.388; 6.110.498 y 6.284.276.

En la forma de realización preferida, una composición de esta invención se administra al paciente oralmente, por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula, líquido, gel, inhalante, etc. Los agentes usados en esta invención pueden administrarse también mediante inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como mediante el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir la aplicación tópica o la administración transdérmica. Los agentes pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y si se desea, otros ingredientes activos, por ejemplo, vitaminas, u otros ingredientes activos para la indicación implicada.

Las composiciones fabricadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, entre los que se incluyen diluyentes, agentes de hinchamiento, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones comestibles.

Los comprimidos contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos vehículos pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes ligantes por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionar por tanto una acción continua durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante del tiempo como monoestearato de glicerilo. Estos compuestos se pueden preparar también en las formas sólidas de liberación rápida.

Las formulaciones para uso oral se pueden preparar también en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Donde sea aplicable, la presente invención también implica formas útiles de los agentes activos tal como se describe en el presente documento, tales como sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las que se obtienen haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa como base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal actúa como un ácido, y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, cloro, etc.

Se pueden usar también varias formas líquidas de dosificación oral para administrar los ingredientes activos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas de dosificación pueden contener también diluyentes inertes conocidos en la técnica tales como agua y vehículos adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes mojantes, endulzantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender. Los agentes usados en la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril.

Los supositorios para administración rectal se pueden preparar mezclando el compuesto con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos, y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en la forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma o fórmula en spray que contenga, además del ingrediente activo, dichos vehículos adecuados

Para administración tópica, se pueden usar cremas, pomadas, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, sprays, y gotas adecuadas para administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica puede implicar también la administración transdérmica por medios tales como los parches transdérmicos.

También se pueden formular formulaciones en aerosol adecuada para administrar por inhalación. Por ejemplo, los agentes se pueden administrar por inhalación en la forma de un polvo (por ejemplo, micronizado), o en la forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol puede colocarse en un propolente presurizado.

Se apreciará por aquellas personas expertas en la técnica que el procedimiento concreto de administración dependerá de una variedad de factores, todos ellos de consideración rutinaria cuando se administran fármacos terapéuticos. También se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosificación para cualquier paciente dado dependerá de una variedad de factores, entre los que se incluyen la actividad del compuesto concreto empleado, la edad del paciente, la dieta del paciente, el momento de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de fármacos, y la gravedad de la dolencia que se somete a terapia. Se apreciará de manera adicional por una persona experta en la técnica que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el modo de tratamiento, el número de dosis diarias, el número de días de tratamiento, etc., se puede establecer de forma rutinaria con los ensayos convencionales de tratamiento, donde sean apropiados.

Breve descripción de las figuras

Varias características y ventajas previstas de la presente invención se apreciarán más completamente a medida que las mismas resulten completamente comprendidas en unión de los dibujos que acompañan, que muestran:

Figura 1 - Liberación *in vivo* de DA causada por las anfetaminas d- y l- procedentes del estriado usando microdialisis.

Figura 2 - Liberación *in vivo* de NA causada por las anfetaminas d- y l- procedentes del córtex frontal usando microdialisis.

Figura 3 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre el nivel general de actividad.

Figura 4 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre la impulsividad

Figura 5 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre la atención continuada

Figura 6 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre la atención continuada tras la transformación.

Figura 7 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y combinaciones sobre el nivel general de actividad.

Figura 8 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y combinaciones sobre la impulsividad

Figura 9 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y combinaciones sobre la atención continuada.

Figura 10 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y combinaciones sobre la atención continuada tras la transformación.

Figura 11 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y las anfetaminas dl sobre el porcentaje de despertares.

Figura 12 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y las anfetaminas dl sobre el porcentaje de retraso respecto del sueño con movimiento de ojos rápido.

Figura 13 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y las anfetaminas dl sobre el porcentaje del sueño con movimiento de ojos rápido.

Figura 14 - Efectos de las anfetaminas d- y l- y las anfetaminas dl sobre el porcentaje de retardo sobre el sueño de onda lenta.

Figura 15 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre el aumento de peso.

Figura 16 - Efectos de las anfetaminas d- y l- sobre la ingesta de alimento.

Ejemplos

Sin más elaboración, se piensa que una persona experta en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Las siguientes formas de realización preferidas específicas deben tomarse, por tanto, como meramente ilustrativas.

En lo anterior y en los siguientes ejemplos, todas las temperaturas están definidas sin corregir en grados centígrados y, todas las partes y porcentajes son en peso, a no ser que se indique otra cosa.

Ejemplo 1

Liberación de monoaminas in vitro

Se evaluaron los efectos de los isómeros d- y l- de la anfetamina sobre la liberación de las monoaminas: dopamina (DA) y noradrenalina (NA), en láminas de cerebro de rata, *in vitro*. La liberación de DA y NA se determine en zonas diferentes del cerebro, es decir, en el estriado para la liberación de DA (evaluando dopamina tritiada) y en el

córtex frontal para la liberación de NA (evaluando noradrenalina tritiada), usando un sistema Brandel. Las láminas de cerebro se cargaron con la monoamina tritiada (dopamina o noradrenalina) y a continuación se superfundieron para producir la liberación del neurotransmisor basal. Las láminas se sometieron también a dos periodos cortos de estimulación eléctrica para efectuar la liberación estimulada del neurotransmisor. Se determinaron los efectos de la anfetamina d y anfetamina l sobre la liberación basal y la liberación eléctricamente estimulada de tritio. Se ensayaron tres concentraciones, empezando en aproximadamente 1 μM y valorando hacia arriba o hacia abajo, para producir un valor de CE_{50} . No se necesita control positivo, ya que la anfetamina actúa como su propio control, pero hay un vehículo control. Los valores de CE_{50} para la liberación basal se muestran en la siguiente tabla.

	DA/Estriado	NA/Córtex frontal
Anfetamina d	1,1 (0,6-2,0) μM	0,5 (0,2-1,3) μM
Anfetamina l	3,9 (3,0-5,2) μM	0,3 (0,1-0,4) μM

Se muestra que la anfetamina d tiene potencia similar en la liberación de NA desde el córtex y DA desde el estriado. La anfetamina l es considerablemente más potente en la liberación de NA desde el córtex que de DA desde el estriado.

Ejemplo 2

Liberación de monoaminas in vivo

Se midió la liberación de monoaminas *in vivo* usando una técnica denominada microdiálisis, que monitoriza la química del espacio extracelular en el tejido vivo, en este caso el cerebro. Se inserta una sonda de microdiálisis en el cerebro, de forma que su punta descansa en el área cerebral de interés. Esta sonda consta de un tubo concéntrico en el que el fluido de perfusión penetra a través de un tubo interior, fluye hasta su extremo distal (la punta que está en la región cerebral en la que se va a determinar la liberación) y a continuación sale del tubo y penetra en el espacio entre el tubo interno y la membrana de diálisis externa. Aquí es donde la “diálisis” tiene lugar, es decir, la difusión de moléculas entre el fluido extracelular y el fluido de perfusión. Cuando una disolución de sal fisiológica se bombea lentamente a través de la sonda de microdiálisis, la solución se equilibra con el fluido circundante del tejido extracelular. Un momento después, contendrá una proporción representativa de las moléculas del fluido del tejido. El microdializado se extrae y analiza en el laboratorio usando HPLC.

Usando este procedimiento se realizaron ensayos usando suero salino como control, sulfato de anfetamina d a dos concentraciones de 1 y 3 mg/kg i.p. y clorhidrato de anfetamina l a tres concentraciones de 1, 3 y 9 mg/kg i.p. Los experimentos se realizaron sobre ratas macho Sprague-Dawley de aproximadamente 250-350 g de peso corporal. Los animales se alojaron durante al menos 5 días antes del estudio para su aclimatación. En el día uno se llevó a cabo cirugía, las ratas se colocaron en camillas de diálisis y el experimento se realizó en el día dos. Las ratas tenían sondas dobles implantadas en el córtex prefrontal y en el estriado. Las muestras de dializado se recogieron cada 30 min, y se recogieron un total de 11 muestras para cada región cerebral (3 pre-fármaco y 8 post-fármaco). Las muestras se sometieron a continuación a HPLC. Para la determinación de DA y NA, se dividieron las muestras de microanálisis (10 μl para DA, 20 μl para NA) y se ensayaron en HPLC diferentes. El experimento incluyó un grupo control tratado con solución salina y los cinco grupos de diferentes dosis de los 2 fármacos; así, 6 grupos de tratamiento diferentes. Se emplearon finalmente grupos con tamaños de 5-6 ratas para los grupos tratados con fármaco y de 10-12 ratas para el grupo control tratado con solución salina.

Los resultados de la liberación de DA en el estriado, medido como AUC promedio (área bajo la curva del HPLC) se muestran en la Figura 1. Los datos muestran que la anfetamina d tiene mayor potencia que la anfetamina l en la liberación de DA procedente del estriado en este modelo. Los resultados de la liberación de NA en el córtex frontal, medido como AUC promedio, se muestran en la Figura 2. Los datos muestran que la anfetamina d y la anfetamina l tienen potencia similar en la liberación de NA procedente del córtex frontal en este modelo.

Ejemplo 3

Estudio de comportamiento de los efectos de los isómeros de anfetamina

El ADHD se define en la actualidad como un trastorno del desarrollo cognitivo/de comportamiento en el que todos los criterios clínicos son de comportamiento. La falta de atención, sobreactividad, e impulsividad se registran actualmente como los síntomas clínicos principales. La rata espontáneamente hipertensa (SHR) es el modelo animal mejor validado de ADHD. Estas ratas muestran hiperactividad, déficits en la atención e impulsividad (Sagvolden, 2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden, Aase, Johansen, & Farshbaf, 2004a). El linaje control es usualmente la Rata Wistar Kyoto (WKY) ya que esta rata es el linaje progenitor y su comportamiento es muy similar al de otros linajes cuando se ensayan en tareas operativas (Sagvolden, 2000; Sagvolden, 2001; Sagvolden y col., 2004a).

Procedimiento

Sujetos: Participaron en la parte final de este estudio un número total de 32 ratas macho, 16 espontáneamente hipertensas (SHR) y 16 Wistar/Kyoto (WKY). (Inicialmente, 8 ratas extra, 6 SHR y 2 controles, se entrenaron con vistas a seleccionar dos grupos de 16 con las diferencias mayores en las medidas de la línea base. Sin embargo, existía una pequeña diferencia cuando se comparaban todas las ratas con un subgrupo seleccionado - ambos se separaban bien). En el comienzo del ensayo, las ratas tenían una edad de 5 semanas y eran experimentalmente inexpertas. Se necesitaban ratas jóvenes, ya que el ADHD principalmente es un transtorno en niños y adolescentes. Se obtuvieron las SHR de Charles River Italia (SHR/CrI Ico) y las WKY de Charles River Francia (WKY/Nico) ya que otros centros de cría fueron incapaces de proporcionar ratas en el momento en el que se las necesitaba. En la Universidad de Oslo, se alojaron individualmente las ratas en jaulas transparentes de 41 x 25 x 25 (altura) cm y tuvieron libre acceso al alimento (BK Standard RM 1 de Beekay Feeds Universal Ltd).

Las ratas tuvieron acceso al agua en todo momento durante el periodo de habituación. Sin embargo, tras completar el período de habituación, las ratas fueron privadas de agua durante 21 h al día. Las ratas recibieron agua como refuerzo durante la sesión experimental y tuvieron libre acceso al agua durante 90 min tras la sesión experimental. La temperatura en la zona de alojamiento fue ~ de 20°C. La luz en la zona de alojamiento estuvo encendida entre las 0700 y las 1900 horas. El entrenamiento del comportamiento tuvo lugar entre las 0900 y las 1230 horas, siete días a la semana.

Equipo de comportamiento: Se usaron en el estudio cámaras operativas Sixteen Campden Instruments. El espacio de trabajo animal en ocho de las cámaras es de 25 x 25 x 30 (altura) cm y de 25 x 25 x 20 (altura) cm en las otras ocho cámaras. La iluminación ambiente de 2,8 W y un ventilador que producía un pequeño sonido enmascarante estuvieron encendidos durante toda la sesión experimental.

Durante las sesiones de entrenamiento se usaron una o dos palancas retraíbles. Se colocó un indicador luminoso de 2,8 W encima de cada palanca. La respuesta de las ratas consistió en presionar una de las palancas con un peso muerto de al menos 3 g para activar un micropulsador. Se suministraron los refuerzos (0,01 ml de agua del grifo) mediante un recipiente para líquido localizado en un pequeño cubículo encastrado con un indicador luminoso de 2,8 W cuando se presentó el refuerzo. Una tapa deslizante de plástico transparente de 7 x 5 cm separaba el cubículo del espacio de trabajo de las ratas. La rata podría abrir fácilmente la tapa deslizante con una suave pulsación con el hocico o la pata. Se ventiló cada cámara y se colocó en un alojamiento externo resistente al sonido. Un ordenador y un sistema en línea (SPIDER, Paul Fray, Ltd., Reino Unido) registraron el comportamiento y distribuyeron los refuerzos (gotas de agua).

Antes del inicio del estudio, se aleatorizaron las ratas y se repartieron en dos grupos. Cada grupo de ratas estaba constituido por un número igual de SHR y WKY. Se asignó cada rata a una cámara específica, que ésta ocupaba durante todas las sesiones. Se devolvía a la rata a su alojamiento después de cada sesión. Se sometieron todos los animales a ensayo siete días a la semana.

Adquisición de la respuesta: El período de entrenamiento comenzó con una única sesión de habituación de 30 min. Durante la sesión de habituación, se mantuvo abierta la tapa deslizante entre el espacio de trabajo y el cubículo de refuerzo. No estuvo presente ninguna palanca ni había indicador luminoso por encima de ninguna palanca. La luz del alojamiento estuvo encendida. A partir de este momento se privó a las ratas de agua durante 21 h al día; esto es una privación moderada, pero suficiente, para motivar al animal.

La sesión de habituación estuvo seguida por dos sesiones de entrenamiento con un programa de 30 min. Se dejó abierta la tapa deslizante, no estuvieron presentes las palancas, y la luz del alojamiento estuvo encendida, pero no estuvieron presentes los indicadores luminosos por encima de las palancas. El ordenador dosificó agua cada 10 s en promedio, de manera independiente al comportamiento de la rata (un horario variable con el tiempo).

En las dos sesiones siguientes, se entrenó a la rata para abrir la tapa deslizante y conseguir el acceso al agua. No se dejó abierta la tapa deslizante, no estuvieron presentes las palancas y no se activaron los indicadores luminosos por encima de las palancas. La luz del alojamiento estuvo encendida. Cada tapa deslizante abierta estuvo seguida por una presentación de una única gota de agua.

Durante las dos sesiones posteriores, se conformó la respuesta de la palanca mediante el procedimiento de aproximaciones sucesivas (Catania, 1998). Durante la primera de estas sesiones, las ratas aprendieron a presionar la palanca izquierda con el fin de recibir un refuerzo después de cada presión. El indicador luminoso por encima de la palanca izquierda se mantuvo encendido. Se retrajo la palanca derecha en la pared y no se encontraba encendido el indicador luminoso por encima de la palanca derecha. En la segunda sesión, se activó la palanca derecha y se retrajo la palanca izquierda. Durante esta sesión se activó el indicador luminoso por encima de la palanca derecha. La luz del alojamiento permaneció encendida. Este procedimiento de conformación duró solamente una sesión, a continuación, el animal había adquirido el comportamiento apropiado. A partir de ahora, estuvieron presentes ambas palancas. El indicador por encima de las palancas varió aleatoriamente. El indicador luminoso mostró a la rata que ésta tenía que presionar la palanca para recibir un refuerzo ("palanca correcta"). Las primeras cuatro entre estas sesiones duraron 30 min y se dosificaron los refuerzos tras cada presión correcta de palanca. A continuación siguió una sesión única en la que se dosificaron los refuerzos de acuerdo con un horario de Intervalo Aleatorio (RI) de 15 s: La rata recibía el refuerzo inmediatamente después de presionar la palanca correcta. Estuvo presente un horario de extinción paralelo (EXT) en la palanca incorrecta.

Horario final: A partir de la sesión 13 o hasta que se finalizó el estudio, estuvo activado un horario de intervalo aleatorio (RI) de 180 s en la palanca correcta. Estuvo presente un horario de extinción paralelo (EXT) en la palanca incorrecta. Un horario de refuerzo se denomina múltiple cuando están en funcionamiento dos (o más) horarios, y se señala cada uno de éstos. De esta manera, se aplicó un horario múltiple de Intervalo Aleatorio/Extinción (mult RI EXT) para ensayar los efectos de los fármacos en el presente estudio. Durante el horario final múltiple de Intervalo Aleatorio/Extinción, se dosificaron los refuerzos en promedio cada 180 s. No se programó ni ningún estímulo externo señalizando que se había programado un refuerzo de acuerdo con el horario RI, ni ningún estímulo externo señalizando el tiempo durante la última respuesta.

Medidas del comportamiento: Se dividió cada sesión en cinco partes de 36 min (“segmentos”) con el fin de monitorizar los cambios intrasesión en el comportamiento. Para cada segmento, se registró cada presión de palanca como una función del tiempo debido a la última respuesta (tiempo interrespuesta, IRT). De manera adicional, se registraron el número de refuerzos dosificados; y el número de aperturas correctas (refuerzo presente) e incorrectas (refuerzo no presente) de la tapa deslizante para cada segmento.

El número total de presiones de palanca es una expresión del nivel general de actividad y por tanto una medida del grado de *sobreactividad*. El número de elecciones correctas de palanca con IRT cortos ($< 0,33$) es una medida del grado de *impulsividad* (“no se puede retroceder en una respuesta incluso cuando uno sabe que es innecesaria”).

Administración del fármaco: La administración de los fármacos se inició tras la estabilización del comportamiento en la sesión 49. Se compararon los dos isómeros de la anfetamina, y las combinaciones con el placebo, y cada uno con respecto al otro. Todas las ratas recibieron sulfato de anfetamina-d y sulfato de anfetamina-l. Se equilibró la dosificación en el horario inicial. Se extendió el horario para tener en cuenta los resultados obtenidos en la sesión 76. Esto implicó repetir alguno de los resultados anteriores cuando estos se habían desviado de los predichos y añadir nuevas dosis sugeridas a partir de los datos obtenidos que pudieran ser de interés: 0,5 mg/kg de anfetamina-d, 1 mg/kg de anfetamina-l, 0,75 mg/kg de anfetamina-d + 0,5 mg/kg de anfetamina-l, 0,25 mg/kg de anfetamina-d + 1,5 mg/kg de anfetamina-l. Se dosificó a cada rata por vía intraperitoneal -30 min antes del ensayo, tanto con placebo (solución salina) como con fármaco. Se administraron los fármacos cada 3º o 4º día.

Fármacos: Los fármacos procedían de Boehringer-Ingelheim Estados Unidos. Las *dosis* fueron 0,5, 1,0, y 1,5 mg/kg para la anfetamina-d; y 1,0, 2,0, y 3,0 mg/kg para la anfetamina-l. Las combinaciones fueron 0,75 mg/kg de D (anfetamina-d) + 0,5 mg/kg de L (anfetamina-l), 0,5 mg/kg de D + 1 mg/kg de L, 0,25 mg/kg de D + 1,5 mg/kg de L, y 0,5 mg/kg de D + 2 mg/kg de L.

Gestión de los datos y procedimientos estadísticos: Se contempló el comportamiento principal como la respuesta al fármaco, y se representaron gráficamente las curvas dosis-respuesta para cada fármaco y linaje. Se procesaron los análisis preliminares de los datos mediante análisis univariante de la varianza (ANOVA) con el programa Statistica 5.5 (StatSoft, 1993). Dentro de los sujetos variables están el fármaco y la dosis. El linaje es una variable entre sujetos. Se registraron los ANOVAS univariantes con las correcciones de Greenhouse-Geisser de las F univariantes con el fin de corregir las medidas repetidas dentro de los sujetos.

Resultados

General: Los resultados muestran impulsividad pronunciada, sobreactividad y atención continua menos eficiente en el modelo SHR de ADHD. Los fármacos proporcionan curvas claras de dosis-respuesta. No existió indicación de comportamiento de estereotipia o fuertemente deformado por los fármacos tras cualquier dosis en cualquiera de los linajes. Para el caso de las SHR, la anfetamina-d fue aproximadamente dos veces tan potente como la anfetamina-l. La anfetamina-D afectó el nivel general de actividad y la impulsividad más que la anfetamina-l. Bajas dosis de anfetamina-l, sin embargo, mejoraron la atención continua más marcadamente que bajas dosis de anfetamina-d. Tal como se ha visto, aumentó la variabilidad durante las sesiones sin inyección, la atención continua se vio adversamente afectada en el grupo control. Estos resultados se apoyan en las combinaciones de fármacos ensayadas.

Adquisición: Tal como es el caso en niños con ADHD, los síntomas se desarrollan en el tiempo, pero de manera diferente para los diferentes comportamientos. Se activó el horario final en la sesión 13. Se observó una sobreactividad pronunciada en las SHR a partir de esta sesión. Las SHR respondieron a la impulsividad en el intervalo comprendido dentro de los 0,67 s debido a la presión anterior de palanca (aunque dicha presión de palanca no estuvo casi nunca reforzada), el aumento continuó en las SHR a lo largo del estudio completo. Se acompañó esta medida por un aumento en la variabilidad, algo que es típico en el ADHD. Con el fin de obtener más varianzas iguales requeridas por los ANOVA se sometió a la impulsividad a la transformación logarítmica en base 10. La atención continua mejoró en las WKY hasta aproximadamente la sesión 50. En las SHR, sin embargo, la atención continua comenzó a mejorar de nuevo tras unas pocas sesiones con el fármaco. Los efectos de estos fármacos pueden, sin embargo, haberse debido a una mejora posterior en el comportamiento. Se transformaron por tanto los datos. La transformación más adecuada encontrada para estos datos fue: *Porcentaje Corregido Transformado = Porcentaje Real Corregido (Número de Sesión * 0.15)*. Esta transformación no alteró de manera aparente las diferencias relativas de comportamiento entre los dos grupos. Se usaron estas transformaciones para evaluar los efectos del fármaco. La experiencia del fármaco tuvo aparentemente efectos negativos sobre el comportamiento de WKY (en términos de más comportamiento variable) durante las sesiones sin fármaco activo.

Efectos de los fármacos

Sobreactividad. Se redujo la sobreactividad pronunciada de las SHR mediante ambos fármacos (Figura 3). Tras las dosis más elevadas de cualquier fármaco, el nivel general de actividad de las SHR se acercó al de las WKY, más aún tras la dosis más elevada de anfetamina-d que tras la de anfetamina-l. No se vio afectado el comportamiento de las WKY por los fármacos.

Impulsividad. Las SHR mostraron una impulsividad pronunciada que se redujo mediante ambos fármacos aunque la anfetamina-l fue menos eficiente que la anfetamina-d (Figura 4). No se vio afectado el comportamiento de las WKY por los fármacos.

Atención continua. Sin medicación, las SHR mostraron una atención continua más pobre que los controles WKY. En contraste con los efectos sobre la actividad y la impulsividad en los que se observó la normalización tras las dosis más altas usadas, pareció mejorar la atención continua en las SHR tras las dosis bajas (Figura 5).

La mejora en la atención continua en el comportamiento de las SHR puede deberse al cambio mencionado en la línea base tras algún tiempo con fármaco. Por tanto, se llevaron a cabo nuevos análisis sobre los datos transformados con el fin de tener en cuenta el cambio gradual en la línea base. La mejora en el comportamiento está presente todavía en el grupo SHR tras las dosis más bajas de anfetamina-l (Figura 6). Tras esta corrección, desaparece la mejora de las SHR tras la anfetamina-d. La anfetamina-l, con solución salina como línea base, produjo todavía una mejora significativa en el grupo SHR.

Refuerzos dosificados. Se programó el horario mult RI180 EXT usado en el presente estudio de tal manera que el grupo con grandes diferencias en la presión de palanca daría como resultado 30 refuerzos aproximadamente (gotas de agua) durante una sesión de 90 min, también para el caso del grupo menos activo. Una mayor ventaja de dicho horario es el hecho que el grupo con diferencias sistemáticas en la satisfacción de la sed no debería servir de modelo cuando se interpretan los otros datos. Los resultados muestran que ambos grupos recibieron 30 refuerzos también tras las dosis más altas.

Comportamiento de estereotipia/muy afectado por el fármaco: No aparecieron animales drogados en ningún momento del estudio. A pesar del hecho de que únicamente tuvieron disponibles 5 s para recoger el refuerzo, los animales en ambos grupos recogieron los refuerzos dosificados excepto en una ocasión tras las dosis más altas en las WKY y tras la dosis de anfetamina-d de 1,5 mg/kg en las SHR. De manera adicional, no hubo nunca ningún hocico sangrante en ninguno de los animales.

Efectos de la combinación de fármacos

Con el fin de ensayar si las combinaciones de los isómeros de la anfetamina producen efectos aditivos o sinérgicos, se ensayaron las siguientes combinaciones y se compararon con las dosis equivalentes de los enantiómeros únicos, suponiendo que la anfetamina-d es dos veces tan potente como la anfetamina-l (lo que se demuestra en un experimento previo): (A) 0,75 mg/kg de D (anfetamina-d) + 0,5 mg/kg de L (anfetamina-l), 0,5 mg/kg de D + 1 mg/kg de L, 0,25 mg/kg de D + 1,5 mg/kg de L. Se compararon estas combinaciones con 1 mg/kg de D y 2 mg/kg de L (B) 0,5 mg/kg de D + 2 mg/kg de L, en comparación con 1,5 mg/kg de D y 3 mg/kg de L. Se predijo que las dosis comprendidas dentro de las combinaciones-(A) deberían ser equipolentes y las comprendidas dentro de las combinaciones-(B) deberían ser equipolentes.

Aunque los efectos son pequeños, los resultados muestran que una fracción mayor de la anfetamina-d fue más eficiente para reducir la sobreactividad y la impulsividad en las SHR (Figuras 7 y 8). En contraste, una fracción mayor de la anfetamina-l es más eficiente mejorando la atención continua (Figuras 9 y 10). Los fármacos, de manera concreta la anfetamina-d, produjeron una ligera respuesta de estimulación en las WKY y, de manera más significativa, el deterioro de la atención continua en los controles WKY.

Sobreactividad. Los resultados mostraron que una fracción mayor de anfetamina-d redujo de manera más eficiente la sobreactividad de las SHR (Figura 7).

Impulsividad. El resultado mostró que, en concreto para la combinación de la dosis más alta, una fracción mayor de anfetamina-d redujo de manera más eficiente la impulsividad de las SHR (Figura 8).

Atención continua. No existió alteración significativa de 2 vías entre el linaje x la combinación, $p > 20$, para cualquier dosis sobre las medidas sin transformar. Estos resultados muestran los efectos aditivos de los dos fármacos (Figura 9).

Los resultados estadísticos para la medida transformada de la atención continua fueron bastante similares a los correspondientes para los no transformados. No existió interacción significativa de dos vías entre el linaje x la combinación, $p > 20$, mostrando los efectos aditivos de los dos fármacos añadidos (Figura 10). Sin embargo, este resultado no refuta el resultado de que las SHR se comportaron mejor tras 2 mg/kg de anfetamina-l que siguió a la solución salina, $t(15) = 3,03996$, $p < 0,01$, el ensayo de la T con muestras dependientes.

Discusión

Las anfetaminas afectaron todos los comportamientos ensayados. Los resultados mostraron curvas más claras de dosis-respuesta en las SHR que en las WKY. La conclusión procedente de los estudios previos de que la anfetamina-d es aproximadamente 2 veces más potente que la anfetamina-l reduciendo la hiperactividad y la impulsividad queda en gran parte apoyada. Dosis bajas de anfetamina-l mejoraron la atención continua mientras que dosis mayores de ambos isómeros redujeron la sobreactividad y la impulsividad. Una fracción mayor de la anfetamina-d fue más eficiente para reducir la sobreactividad y la impulsividad en las SHR, una fracción mayor de la anfetamina-l es más eficiente en mejorar la atención continua.

Listado de referencias del ejemplo 3

Catania, A. C. (1998) Learning (4ª edición. Ed.) Prentice Hall, Upper Saddle River. <http://vig.prehall.com/catalog/academic/product/1,4096,0132352508,00.html>.

Sagvolden, T. (2000) Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24: 31-39. PM:4:0010654658.

Sagvolden, T. (2001) The spontaneously rat as a model of ADHD. En: Stimulant drugs and ADHD; Basic and clinical neuroscience: pp. 221-237, M. V. Solanto, A, F, T, Amsten, & F. X. Castellanos (Eds.), Oxford University Press. <http://www.oup.co.uk/ISBN/0-19-513371-4>.

Sagvolden, T., Aase, H., Johansen, E. B., & Farshbaf, M. (2004a) Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. En: Cognitive and Affective Neuroscience of Psychopathology D. Barch (Ed.), Oxford University Press.

Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2004b). A Dynamic Developmental Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Predominantly Hyperactive/Impulsive and Combined Subtypes. Behavioral and Brain Sciences Submitted.

StatSoft, I. (1993). STATISTICA for Windows. Tulsa: OK; StatSoft Inc.

Ejemplo 4

Efecto de las anfetaminas sobre el % de distribución del insomnio frente al tiempo de sueño

Se evaluaron los efectos de 4 formas diferentes de anfetamina (sulfatos de anfetamina d- y l- y las dos formas racémicas, sulfato de anfetamina-dl y aspartato de anfetamina-dl) sobre el ciclo de insomnio-sueño en ratas macho con movimiento libre consciente, que fueron ratas Rj: Wistar (Han), pesando 333-375 g al comienzo de los implantes. Se suministraron por Elevage Janvier, 53940 le Genest-Saint-Isle, Francia.

Se colocaron individualmente los animales implantados en jaulas transparentes de perspex, en una cabina ventilada, insonorizada, con control de la luz y se habituaron al ambiente de registro durante al menos 10 días. Se registró durante 23 horas el EEG de la línea base libre de fármaco. A continuación se administró el placebo y se registró el EEG durante otras 23 horas. El día siguiente, se trataron las ratas con una de las 4 formas de anfetamina en primer lugar a la dosis de 3 mg/kg, hasta la dosis de 1 mg/kg. Se midieron las siguientes variables: latencia hasta la aparición del sueño de onda lenta estable (SWS), latencia hasta la primera aparición del sueño con movimientos rápidos de los ojos (REM), el número de fases de sueño REM, y el porcentaje de distribución del insomnio/SWS/REM (arquitectura del sueño).

Se compararon de manera individual las sesiones de ensayo tras el tratamiento con las sesiones control correspondientes. Como no fueron aparentes las diferencias tras el placebo, se promediaron las 2 sesiones control con y sin placebo.

Las 4 anfetaminas retrasaron el comienzo del SWS (Figura 14) y el sueño REM (Figura 12) a ambas dosis ensayadas. Los retrasos en el comienzo del SWS fueron mayores a 3 mg/kg que a 1 mg/kg. Los retrasos en el comienzo del sueño REM fueron similares para ambas dosis, excepto para el sulfato de anfetamina-d a 3 mg/kg para el que el retraso tendió a ser mayor. Todas las formas de anfetamina aumentaron el insomnio (Figura 11) y redujeron el SWS y el sueño REM durante las primeras 4 h del registro. Los efectos fueron más marcados a 3 mg/kg que a 1 mg/kg y los efectos del sulfato de anfetamina-d a 3 mg/kg fueron significativamente mayores que los del isómero-l sobre el SWS y el insomnio. Todas las formas de anfetamina redujeron el sueño REM entre 4 y 8 h después de la administración de 3 mg/kg y también el aspartato de anfetamina-dl a 1 mg/kg. El sulfato de anfetamina-d a 3 mg/kg aumentó el insomnio y redujo el SWS en este punto de tiempo. Cuando se hicieron medidas durante las primeras 12 h de registro, todas las formas de anfetamina redujeron el SWS y el sueño REM y aumentaron el insomnio a 3 mg/kg. Los efectos fueron similares a 1 mg/kg pero menos pronunciados.

Globalmente, la anfetamina-d fue más potente que la anfetamina-l, y sus efectos fueron más duraderos.

Ejemplo 5

Efecto de las anfetaminas sobre el aumento de peso y la ingesta de alimento en ratas

5 Se proporcionó acceso a las ratas al alimento y al agua durante 3 horas por día. El período de aclimatación fue de 10 días. A partir de entonces, se administró placebo o sulfato de anfetamina-d o l- a las ratas una vez al día una hora antes del acceso al alimento y al agua. Se midió el peso corporal cada día (Figura 11) antes de la administración del fármaco y a continuación se midieron la ingesta de alimento y la ingesta de agua durante 3 horas cada día cuando las ratas tuvieron acceso a las mismas.

10 Existió un pequeño efecto sobre la ingesta de agua. Tal como se ha visto en las figuras, la anfetamina-d fue más potente que la anfetamina-l. Ambas anfetaminas, d- y l-, produjeron reducciones en el aumento de peso corporal relacionadas con la dosis. La anfetamina-d disminuyó la ingesta de alimento durante el período medido de 10 días, mientras que la anfetamina-l disminuyó la ingesta de alimento únicamente durante los primeros 1-2 días.

Ejemplo 6

Combinaciones farmacéuticas

20 A) Perlas multilaminadas - perlas de liberación retardada que contienen anfetaminas que tienen las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o que contienen únicamente el isómero-l se recubren con la anfetamina o anfetaminas racémicas que tienen una relación d/l de 3/1, por ejemplo, tal como en Adderall®, o con sólo la anfetamina-d para formar un sistema de una perla con una dosis diaria total de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg.

25 B) Combinación de perlas de liberación retardada que contienen anfetaminas que tienen las relaciones de isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o que contienen únicamente el isómero-l y una mezcla de polvo de liberación inmediata que contiene la anfetamina o anfetaminas racémicas que tienen una relación d/l de 3/1, por ejemplo, tal como en Adderall®, o con sólo la anfetamina-d, con una dosis diaria total de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg.

30 Las perlas de liberación retardada que contienen anfetaminas-l mejoradas están bien encapsuladas con la mezcla del polvo de liberación inmediata en cápsulas de gelatina dura, o comprimidas con la mezcla de polvo de liberación inmediata en comprimidos. Se forman también los comprimidos bicapa en los que una capa es para las anfetaminas de liberación inmediata y la otra capa es para las perlas de liberación retardada enriquecidas en anfetamina-l formuladas como adyuvantes al procesado tales como materiales de relleno.

C) *Comprimidos de liberación retardada*

35 Las anfetaminas que tienen las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o únicamente el isómero-l se comprimen con excipientes farmacéuticos, tales como agentes lubricantes, desintegrantes, de deslizamiento, de volumen. Posteriormente, se pueden recubrir los comprimidos con una capa polimérica, que proporciona el tiempo de carencia para una liberación pulsante. Se puede(n) también encapsular el(los) comprimido(s) de liberación retardada con una mezcla de polvo de liberación inmediata que contiene la anfetamina o anfetaminas racémicas que tienen una relación d/l de 3/1, por ejemplo, tal como en Adderall®, o sólo la anfetamina-d con una dosis diaria total de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg, en cápsulas de gelatina dura. Se pueden recubrir también las anfetaminas con la mezcla de polvo de liberación inmediata sobre los comprimidos de liberación retardada. De manera adicional, es posible usar un diseño de comprimido insertado para incorporar el comprimido de liberación retardada en una matriz de liberación inmediata.

D) *Recubrimiento de compresión*

50 Se puede comprimir una capa barrera sobre un comprimido que contiene anfetaminas que tengan las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o únicamente el isómero l usando una prensa de recubrimiento por compresión. Se pueden sobrecubrir las tabletas recubiertas por compresión con la anfetamina o anfetaminas racémicas que tengan una relación d/l de 3/1, por ejemplo, tal como en Adderall®, o sólo la anfetamina-d con una dosis diaria total de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg, o se pueden encapsular en cápsulas de gelatina dura con una mezcla de polvo de liberación inmediata de dichas anfetaminas-d mejoradas.

E) *Comprimidos osmóticos con una capa lisa*

60 Una capa lisa en los comprimidos osmóticos puede proporcionar un tiempo de retardo para la liberación pulsante del fármaco. Dos comprimidos con capas osmóticas que comprenden una capa lisa y una capa de anfetaminas que tienen las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o únicamente el isómero-l, se sobrecubren con la anfetamina o anfetaminas racémicas que tienen una relación d/l de 3/1, por ejemplo, tal como en Adderall®, o sólo la anfetamina-d con una dosis diaria total de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg, para formar un sistema completo. Se pueden formar también comprimidos osmóticos de tres capas en los que se inserta una capa lisa entre los dos tipos de capas de anfetaminas para conseguir la liberación pulsante del fármaco.

F) Se recubre un núcleo de azúcar con anfetaminas-l mejoradas tal como se ha descrito anteriormente en este ejemplo, y a continuación se recubre con el polímero y las anfetaminas que son un 5%, 10%, o 20% más bajas que

ES 2 293 223 T3

la de la dosis en la siguiente capa externa, y tienen una relación de los isómeros l/d que es la misma tal como en la siguiente capa externa o la misma tal como en la primera capa sobre el núcleo, o está entre las dos, a continuación se recubren con el polímero y las anfetaminas que son d-mejoradas tal como se ha descrito y a continuación se recubren de manera opcional únicamente con el polímero. Se pueden sustituir el núcleo de azúcar y la primera capa de las anfetaminas-d mejoradas con una perla o comprimido que contenga la anfetamina y los recubrimientos restantes se aplican a continuación sobre la anterior tal como se ha descrito anteriormente.

G) Se forman un comprimido o cápsula que contienen múltiples tipos de perlas tal como se ha descrito anteriormente que tienen diferentes horarios de liberación de las anfetaminas y/o diferentes velocidades de liberación de las anfetaminas de las configuraciones d-mejorada o l-mejorada.

Ejemplo 7

Ingredientes:

Sulfato de anfetamina-l	200 gramos
Celulosa microcristalina	500 gramos
Lactitol	280 gramos
Dióxido de silicio	10 gramos
Estearato de magnesio	10 gramos

Se tamizaron las sales de anfetamina, el lactitol, la celulosa microcristalina, y el dióxido de silicio a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora con forma de V con una barra intensificadora. Se mezcló la mezcla de polvo durante 15 min. y con la barra intensificadora durante 3 min. en la mitad del procedimiento de mezclado. Se descargó la mezcla de polvo y se tamizó a través de un tamiz de malla 60. Se lubricó la mezcla de polvo tamizado con estearato de magnesio en la mezcladora con forma de V durante 3 min. Se comprimió la mezcla de polvo lubricado en comprimidos de diferentes fuerzas usando la herramienta de compresión apropiada.

Ejemplo 8

Ingredientes:

Comprimidos con núcleo de sulfato de anfetamina-l del Ejemplo 7	500 gramos
Eudragit FS30D	106,79 gramos
Citrato de trietilo	5,19 gramos
Talco	13,03 gramos
Agua	147,03 gramos

Se preparó la dispersión del recubrimiento dispersando citrato de trietilo, talco, y Eudragit FS30D en agua y mezclando durante al menos 30 min. Bajo condiciones de fluidización adecuadas, se pulverizó la dispersión del recubrimiento sobre los comprimidos núcleo en un recubridor de cesta venteado por el lateral.

Ejemplo 9

Ingredientes:

Sulfato de anfetamina-l	200 gramos
Celulosa microcristalina	500 gramos
Lactitol	280 gramos
Dióxido de silicio	10 gramos
Estearato de magnesio	10 gramos
Polietilén glicol 8000	2970 gramos
Estearato de magnesio	30 gramos

Se tamizaron las sales de anfetamina, el lactitol, la celulosa microcristalina, y el dióxido de silicio a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora con forma de V con una barra intensificadora. Se mezcló la mezcla de polvo durante 15 min. y con la barra intensificadora durante 3 min. En la mitad del procedimiento de mezclado. Se descargó la mezcla de polvo y se tamizó a través de un tamiz de malla 60. Se lubricó la mezcla de polvo tamizado con estearato de magnesio en un mezclador con forma de V durante 3 min. Se molió el polietilén glicol 8000 a través de un tamiz de malla 40 y se lubricó el polietilén glicol tamizado con estearato de magnesio en una mezcladora con forma de V durante 3 min. Usando una prensa de recubrimiento por compresión, se comprimieron la mezcla de polvo de sulfato de anfetamina-l en comprimidos núcleo y el polietilén glicol 800 alrededor de los comprimidos núcleo para formar una capa barrera.

ES 2 293 223 T3

Ejemplo 10

Ingredientes:

5	Sales mezcladas de anfetamina (relación d/l 3:1)	200 gramos
	Celulosa microcristalina	500 gramos
	Lactitol	280 gramos
	Dióxido de silicio	10 gramos
	Estearato de magnesio	10 gramos
10	Óxido de poli(etileno)	680 gramos
	Celulosa microcristalina	300 gramos
	Dióxido de silicio	10 gramos
	Estearato de magnesio	10 gramos
15	Sulfato de anfetamina-l	200 gramos
	Celulosa microcristalina	500 gramos
	Lactitol	280 gramos
	Dióxido de silicio	10 gramos
20	Estearato de magnesio	10 gramos

Se tamizaron las sales mezcladas de anfetamina, el lactitol, la celulosa microcristalina, y el dióxido de silicio a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora con forma de V con una barra intensificadora. Se mezcló la mezcla de polvo durante 15 min., y con la barra intensificadora durante 3 min, en la mitad del procedimiento de mezclado. Se descargó la mezcla de polvo y se tamizó a través de un tamiz de malla 60. Se lubricó la mezcla de polvo tamizada con estearato de magnesio en una mezcladora con forma de V durante 3 min. Se tamizaron el óxido de poli(etileno), la celulosa microcristalina, y el dióxido de silicio a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora con forma de V. Se mezcló la mezcla de polvo durante 15 min. y se lubricó con estearato de magnesio durante 3 min. Se mezcló también el sulfato de anfetamina-l con otros ingredientes usando un procedimiento similar de mezcla. Se cargaron tres mezclas diferentes de polvo en una prensa de tres capas y se comprimieron en comprimidos de tres capas.

Ejemplo 11

35	Ingredientes:	
	Comprimidos núcleo de tres capas del Ejemplo 10	500 gramos
	Acetato de celulosa	23,68 gramos
	Poli(etilén glicol) 400	2,63 gramos
40	Acetona	420,96 gramos
	Alcohol metílico	105,24 gramos

Se disolvieron el acetato de celulosa y el polietilén glicol en la mezcla de acetona y alcohol metílico. Se recubrieron los comprimidos núcleo pulverizando la solución de acetato de celulosa en un recubridor de cesta venteador lateralmente. Se perforó un hueco en los comprimidos recubiertos sobre el lado de capa de anfetamina mezclada.

Ejemplo 12

Combinación farmacéutica para las formas de realización empaquetadas en forma de blister

Se preparó una combinación farmacéutica como un paquete en forma de blister para uso en un día:

Se prepararon dos lotes. Uno tenía tres compartimentos y el otro tenía dos compartimentos. Se marcó cada compartimento como 1^a, 2^a, y 3^a dosis según fuera apropiado. Para los paquetes de dos compartimentos, los diseños incluyen en primer lugar dosis de 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg de comprimidos de liberación inmediata de Adderall® o comprimidos de liberación inmediata de sólo la anfetamina-d y para cada uno dicha dosis, el segundo compartimento contiene en formas de realización separadas, dosis de las anfetaminas totales que son iguales que la primera dosis, pero tienen las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o contienen únicamente el isómero l; o contienen en formas de realización separadas, las dosis de las anfetaminas totales que son un 5%, un 10%, o un 20% más bajas que la de la primera dosis, y tienen las relaciones de los isómeros l/d de 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 o contienen únicamente el isómero l. Otros diseños incluyen 10, 20, 30, 40, 50 o 60 mg de comprimidos de Adderall XR® en el primer paquete y las segundas dosis tienen los contenidos del isómero-l tal como se ha descrito anteriormente. En los paquetes de tres compartimentos, de manera adicional a lo anterior, la tercera dosis puede tener también un contenido de isómero-l tal como se ha descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para un día de anfetamina l- y d-, cada una en forma de base y/o sal, y adaptada cada una para la liberación de tal manera que la relación molar de la anfetamina-l a la anfetamina-d liberada de la anterior en un período de tiempo posterior en el día es mayor que dicha relación liberada de la anterior en un período de tiempo anterior en el día; en la que el período de tiempo posterior en el día es al menos de una hora después del período de tiempo anterior en el día.

2. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho período anterior es el tiempo antes de la 1:00 pm de un día dado y dicho período posterior es el tiempo a partir de entonces.

3. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha anfetamina liberada en dicho período anterior comprende sustancialmente sólo la anfetamina-d, la anfetamina racémica, o una mezcla de la anfetamina-d y l- que tiene más anfetamina d- que l-.

4. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación molar liberada de la anfetamina-d a la l- en dicho período anterior es 4/1 a 2/1.

5. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación molar liberada de la anfetamina-d a la l- en dicho período anterior es menor de 1/1.

6. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que sustancialmente sólo se libera la anfetamina-d en dicho período anterior.

7. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha anfetamina liberada en dicho período anterior comprende una mezcla de anfetamina-d y l- que tiene más anfetamina l- que d-.

8. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha anfetamina liberada en dicho período anterior comprende sustancialmente sólo la anfetamina-l, la anfetamina racémica, o una mezcla de la anfetamina-d y l- que tiene más anfetamina l- que d-.

9. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha anfetamina liberada en dicho período posterior comprende una mezcla de la anfetamina-d y l- que tiene más anfetamina l- que d-.

10. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación molar liberada de anfetamina-l a d- en dicho período posterior es 2/1 a 6/1.

11. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que sustancialmente solo se libera la anfetamina-l en dicho período posterior.

12. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la dosis total de anfetamina por día es de 1 a 200 mg.

13. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende dos formas de dosificación oral diferenciadas, una identificada para administrarse en un momento para proporcionar la liberación de la anfetamina en dicho período anterior y la otra identificada para administrarse en un momento para proporcionar la liberación de la anfetamina en dicho período posterior.

14. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende una forma única de dosificación oral que proporciona la liberación de la anfetamina en ambos períodos, anterior y posterior.

15. Una combinación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende una forma de dosificación que proporciona la liberación inmediata de la anfetamina-d en dicho período anterior.

16. El uso de cantidades efectivas de los isómeros-l y d- de la anfetamina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del ADHD en un paciente, en el que los isómeros l- y d- de la anfetamina están cada uno de manera independiente en forma de sal y/o base libre, y adaptado cada uno para la liberación de tal manera que la relación molar de la anfetamina-l a la anfetamina-d liberadas del medicamento en un período de tiempo posterior en el día es mayor que dicha relación liberada del medicamento en un período de tiempo anterior en el día; y la relación molar de la cantidad total del isómero-l a la cantidad total del isómero-d a administrar por día es mayor que 1:3, en el que el período de tiempo posterior en el día es al menos de una hora después del período de tiempo anterior en el día.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que las dosis se van a administrar individualmente en diferentes momentos o se van a administrar una vez en forma de dosificación única de liberación en etapas.

ES 2 293 223 T3

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que las dosis se van a administrar en una o más formas de dosificación que son bien de liberación inmediata o en formas de dosificación de liberación pulsada y/o en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada.

5 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la forma de dosificación o las formas de dosificación de liberación sostenida o controlada contienen el isómero l.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el se van a administrar las dos dosis de anfetamina al paciente en un día, teniendo la primera dosis una relación de los isómeros l y d de 1:3 o contiene únicamente el isómero d, y
10 teniendo la dosis tardía una relación de los isómeros l y d mayor de 1:1 o contiene únicamente el isómero l.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la segunda dosis contiene únicamente el isómero l.

22. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las dosis se van a administrar
15 individualmente en diferentes momentos o se van a administrar de una vez en una forma de dosificación única de liberación en etapas.

23. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las dosis se van a administrar en una o más formas de dosificación que son formas de dosificación tanto de liberación inmediata como de liberación
20 pulsada y/o formas de dosificación de liberación sostenida o controlada.

24. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la forma o formas de dosificación de liberación sostenida o controlada contienen el isómero l.

25. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que se van a administrar dos dosis de anfetamina al paciente en un día, teniendo la primera dosis una relación de los isómeros l y d de 1:3 o contiene
25 únicamente el isómero d, y teniendo la dosis tardía una relación de los isómeros l y d mayor de 1:1 o contiene únicamente el isómero l.

26. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la segunda dosis contiene únicamente el isómero l.

27. El uso de una combinación farmacéutica de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del ADHD en un paciente.

28. El uso de una combinación farmacéutica de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del ADHD en un ser humano, en el que la efectividad del tratamiento de la falta de atención en un
30 paciente humano de ADHD, posterior en el día, mediante el isómero-l es un tratamiento tan bueno como el de una cantidad molar correspondiente de anfetamina-d y se acompaña de efectos secundarios menores de deterioro del sueño y/o disminución en la ingesta de alimento.

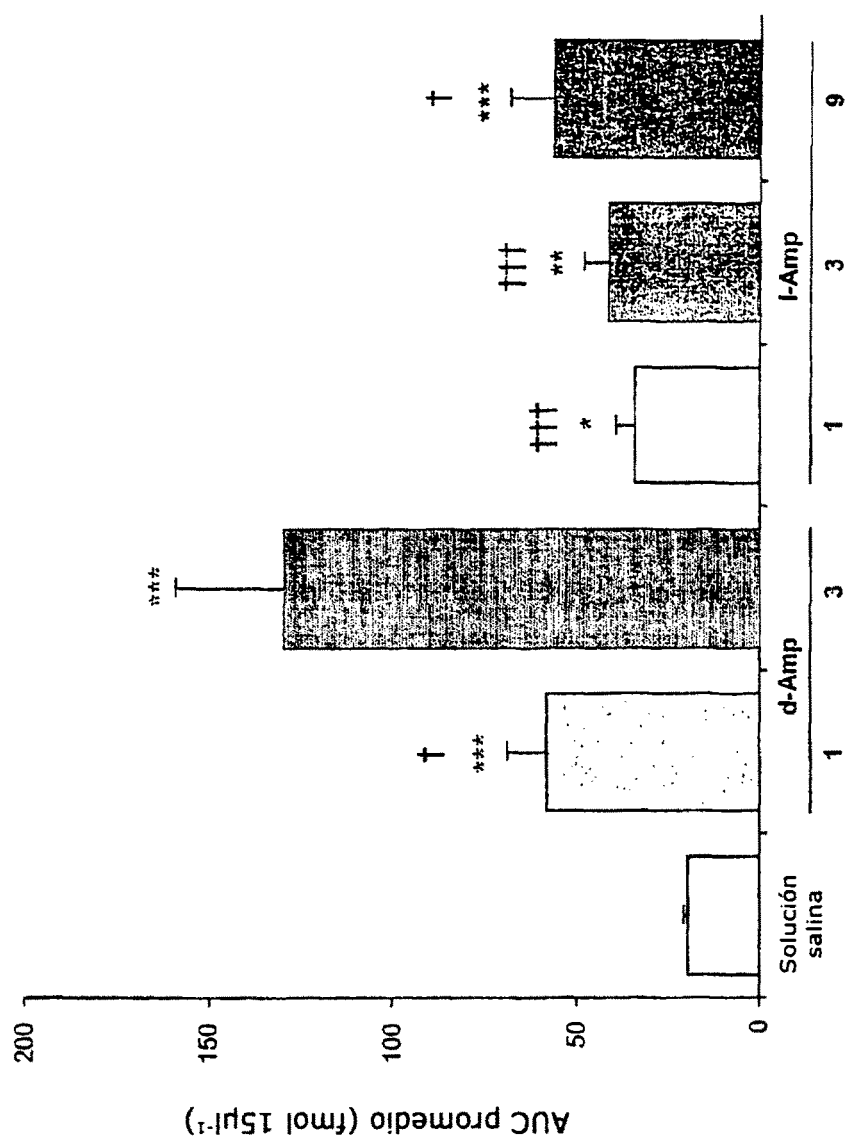


Figura 1. Liberación DA in vivo a partir del estriado usando microdialisis. Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. ($n = 6-12$). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ frente al grupo tratado con solución salina, † $P < 0,05$, ††† $P < 0,001$ frente al grupo tratado con anfetamina-d (3 mg/kg i.p.)

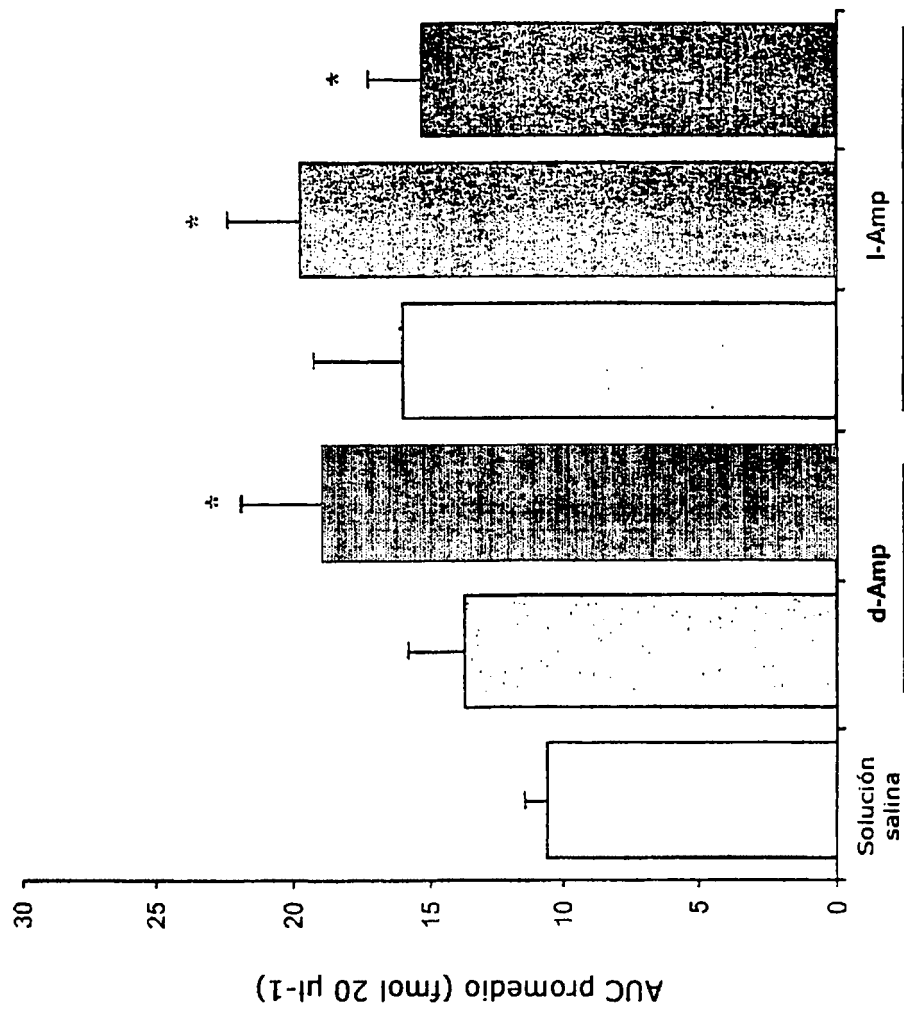
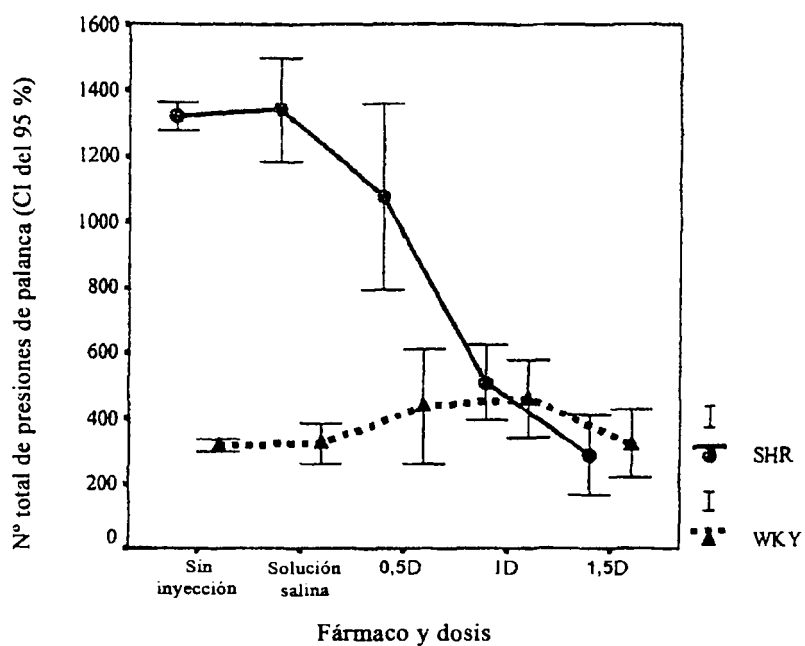
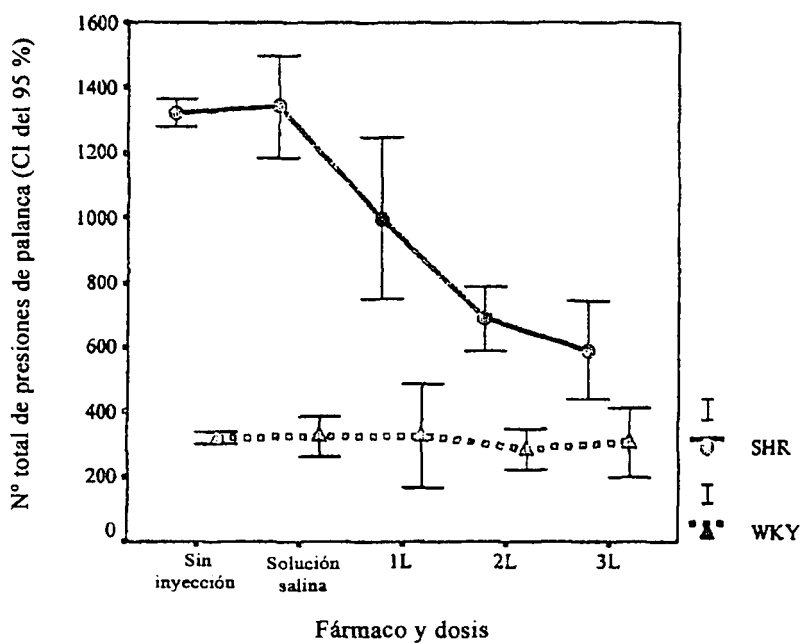


Figura 2. Liberación NA in vivo a partir del córtex frontal usando microdiálisis. Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. ($n = 6-16$). * $P < 0,05$, ** $p < 0,01$ frente al grupo tratado con solución salina

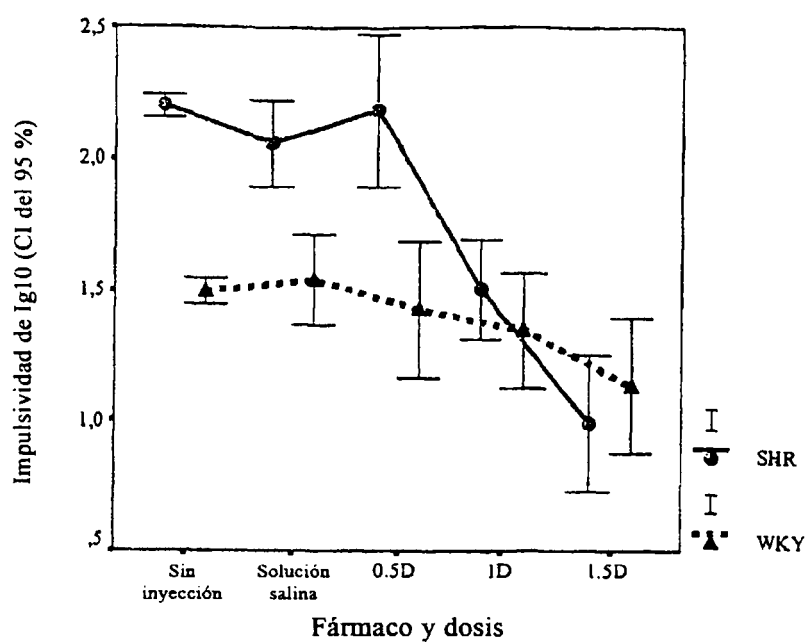


(a)

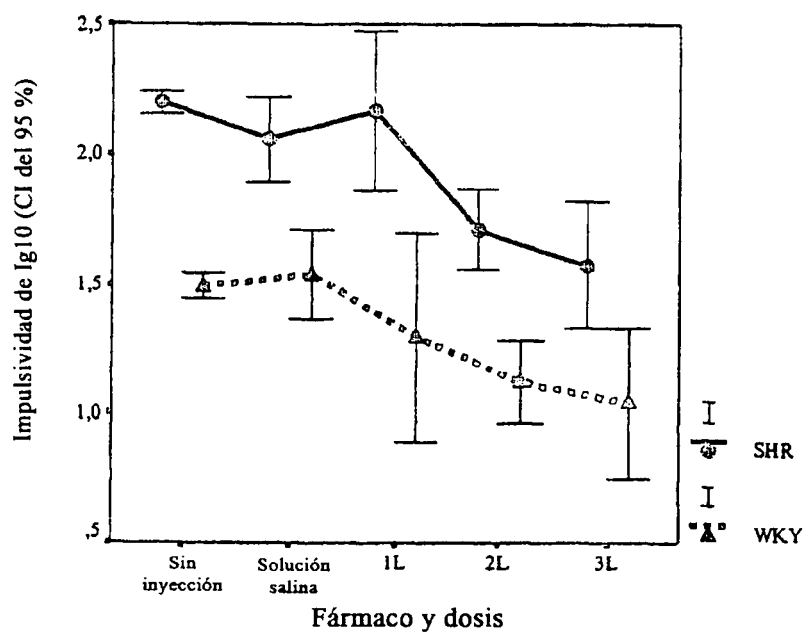


(b)

Figura 3. Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) sobre el nivel general de actividad. $\pm$ SEM.

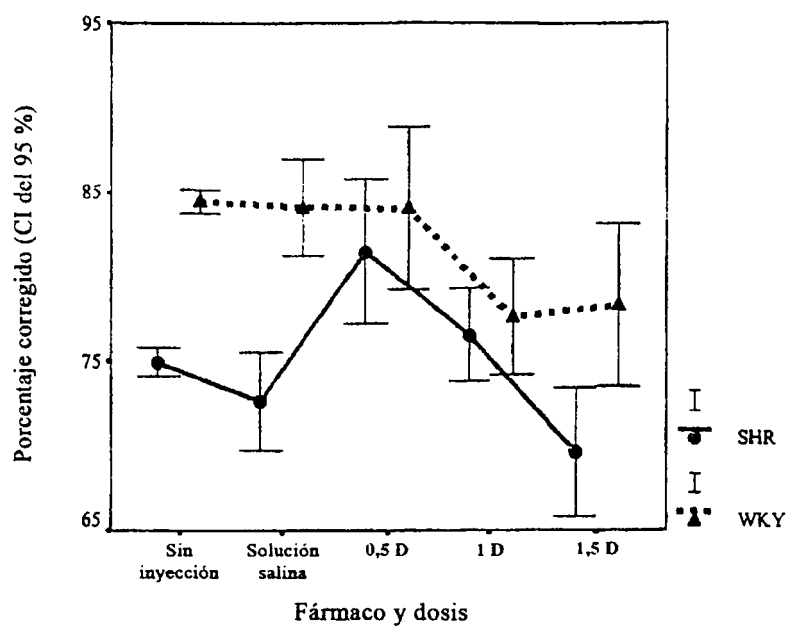


(a)

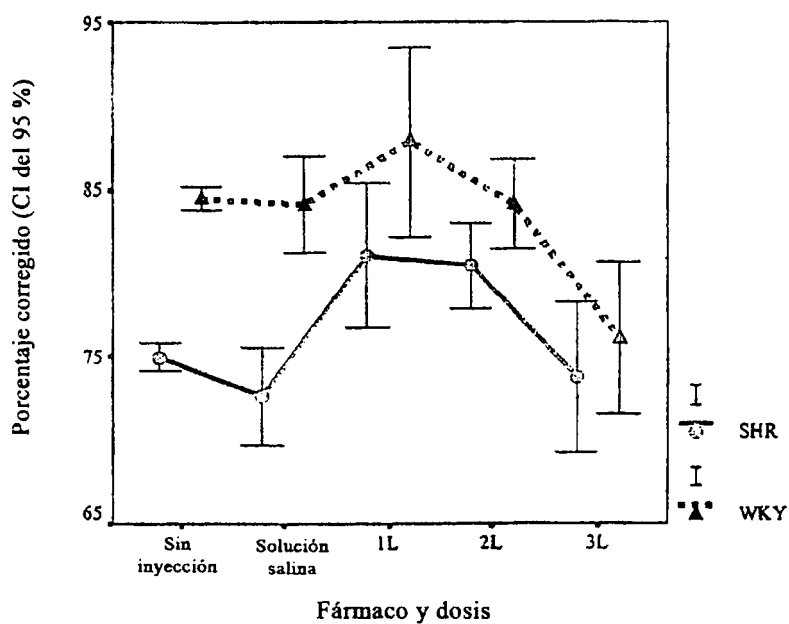


(b)

Figura 4. Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) sobre la impulsividad. $\pm$ SEM



(a)



(b)

Figura 5. Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) sobre la atención sostenida. $\pm$ SEM

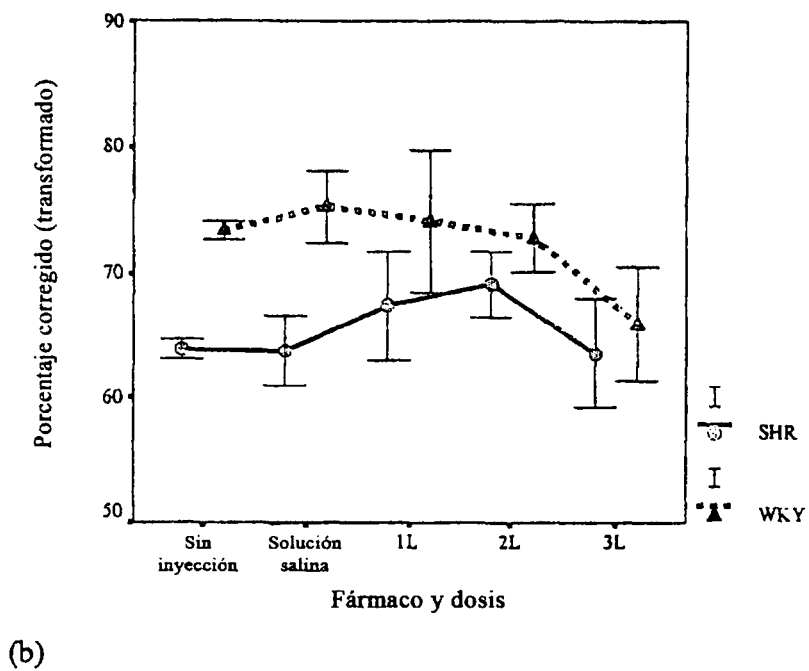
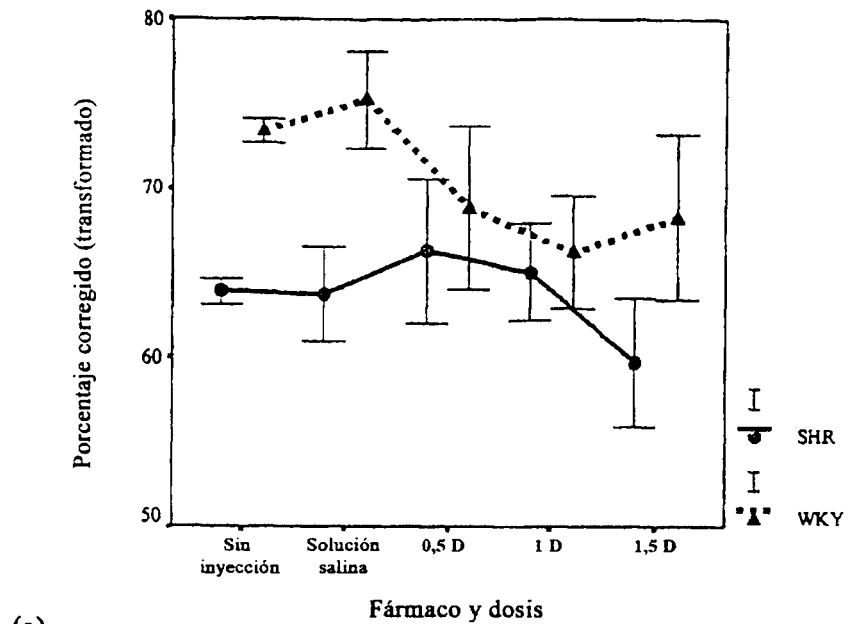
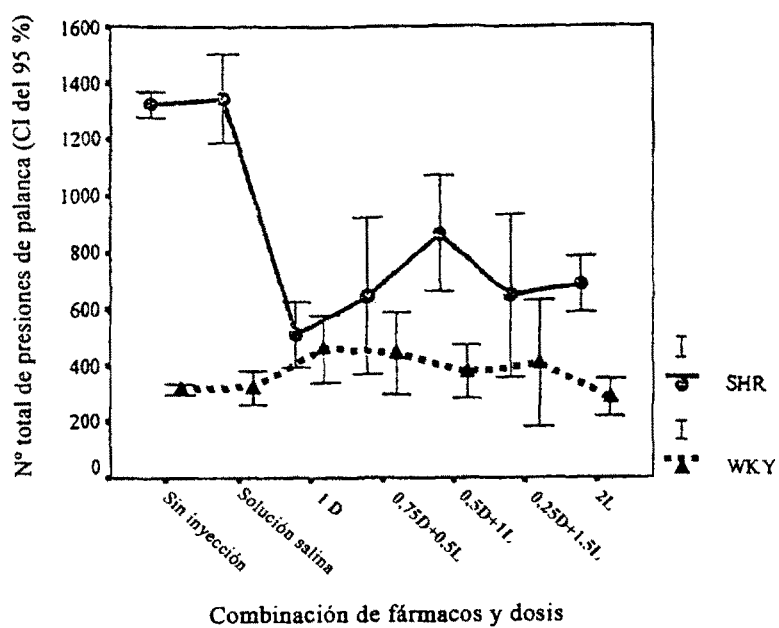
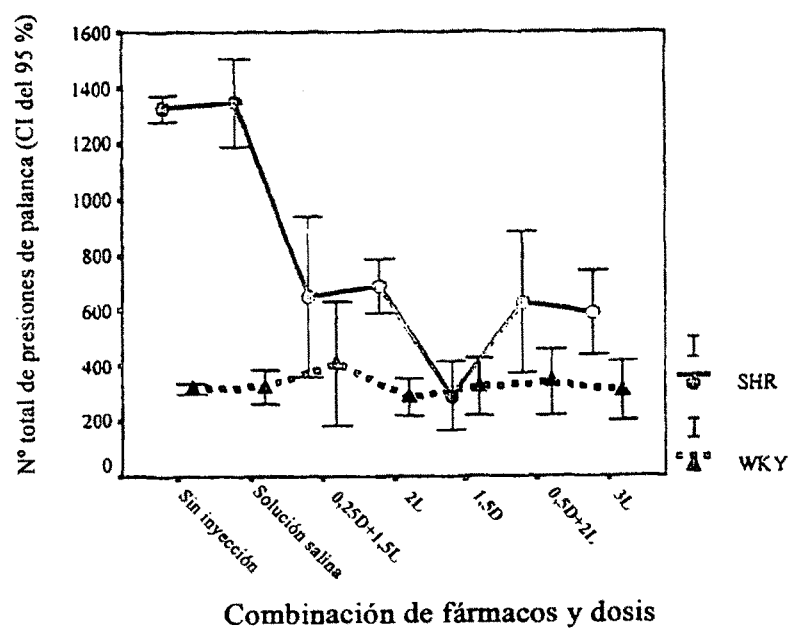


Figura 6.Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) sobre la atención sostenida tras la transformación. $\pm$ SEM

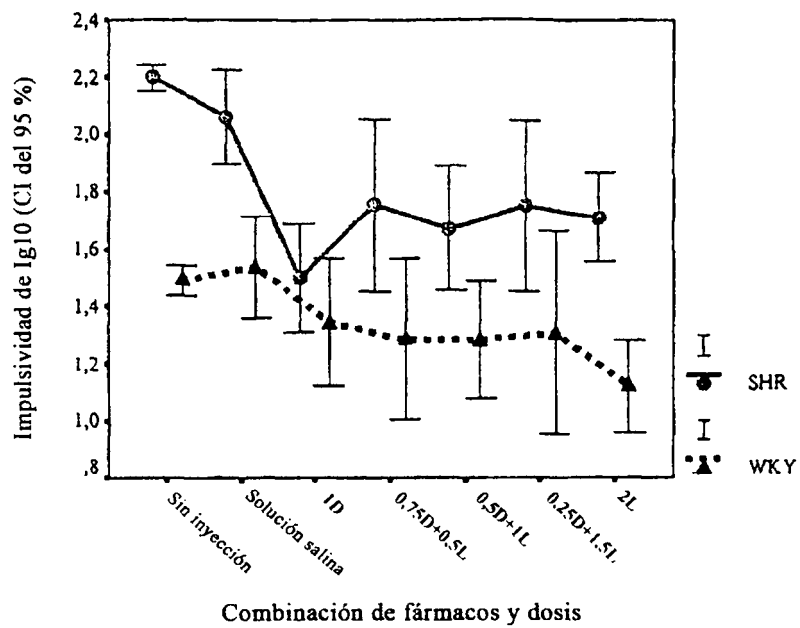


(a)

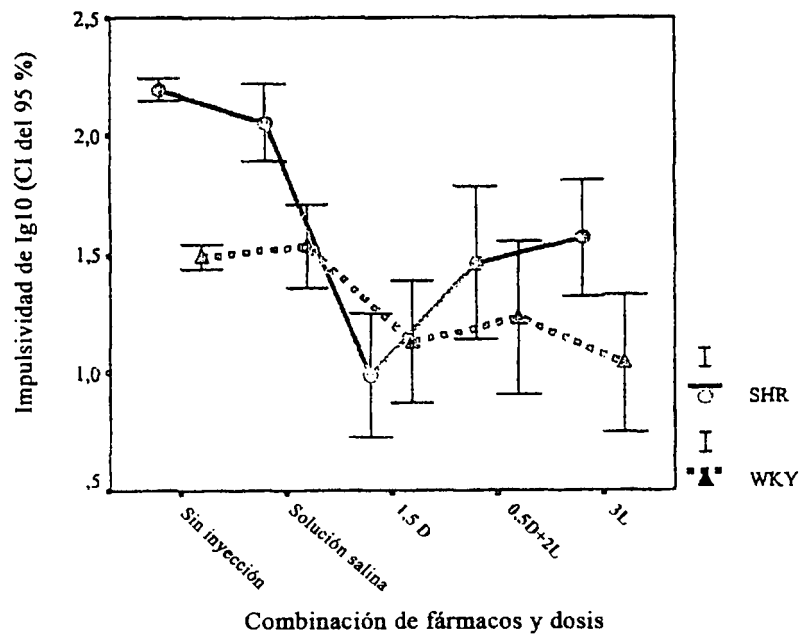


(b)

Figura 7. Efectos de la anfetamina-d y l- y de las combinaciones de la anfetamina-d y l- sobre el nivel general de actividad. Dosis bajas (a) y dosis altas (b).

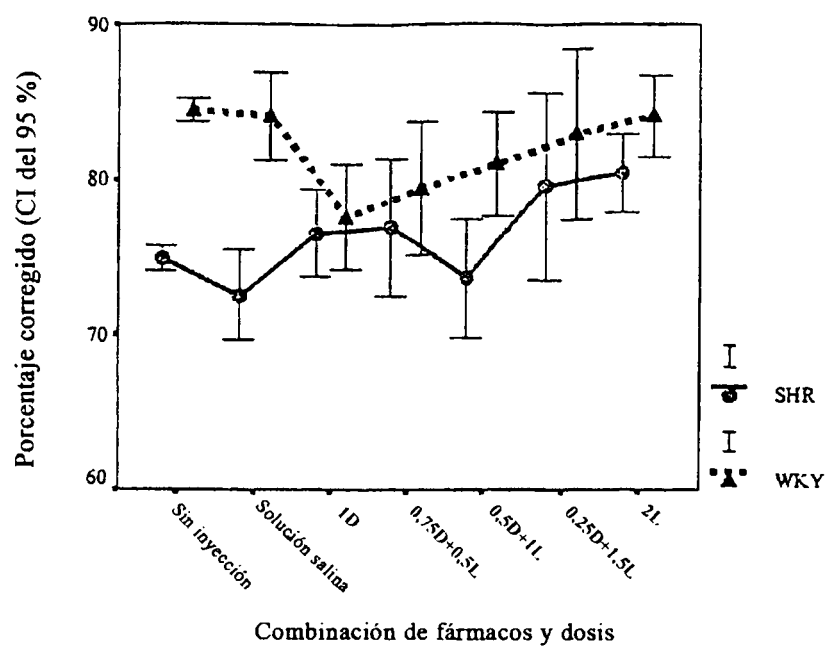


(a)

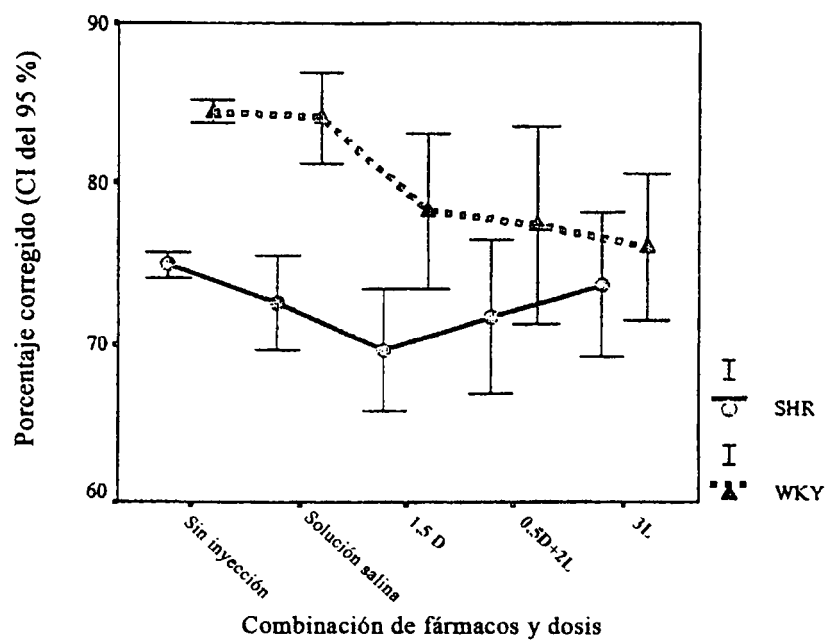


(b)

Figura 8. Efectos de la anfetamina-d y l- y de las combinaciones de la anfetamina-d y l- sobre la impulsividad. Dosis bajas (a) y dosis altas (b).

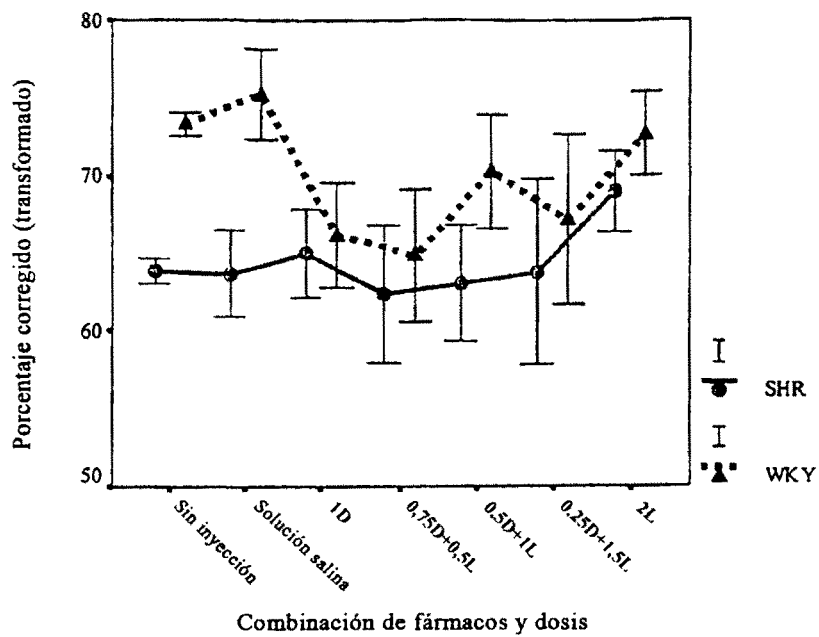


(a)

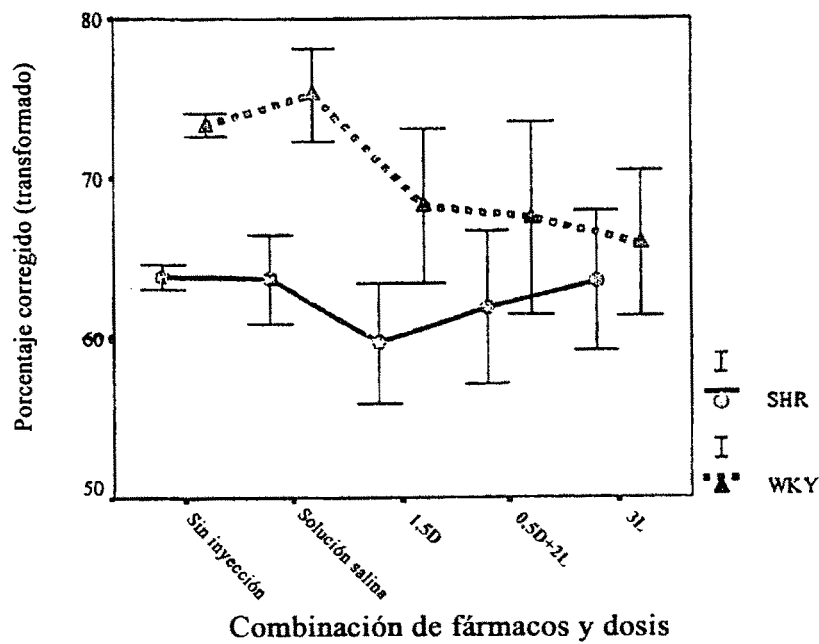


(b)

Figura 9. Efectos de la anfetamina-d y l- y de las combinaciones de la anfetamina-d y l- sobre la atención sostenida. Dosis bajas (a) y dosis altas (b).



(a)



(b)

Figura 10. Efectos de la anfetamina-d y l- y de las combinaciones de la anfetamina-d y l- sobre la atención sostenida tras la transformación. Dosis bajas (a) y dosis altas (b).

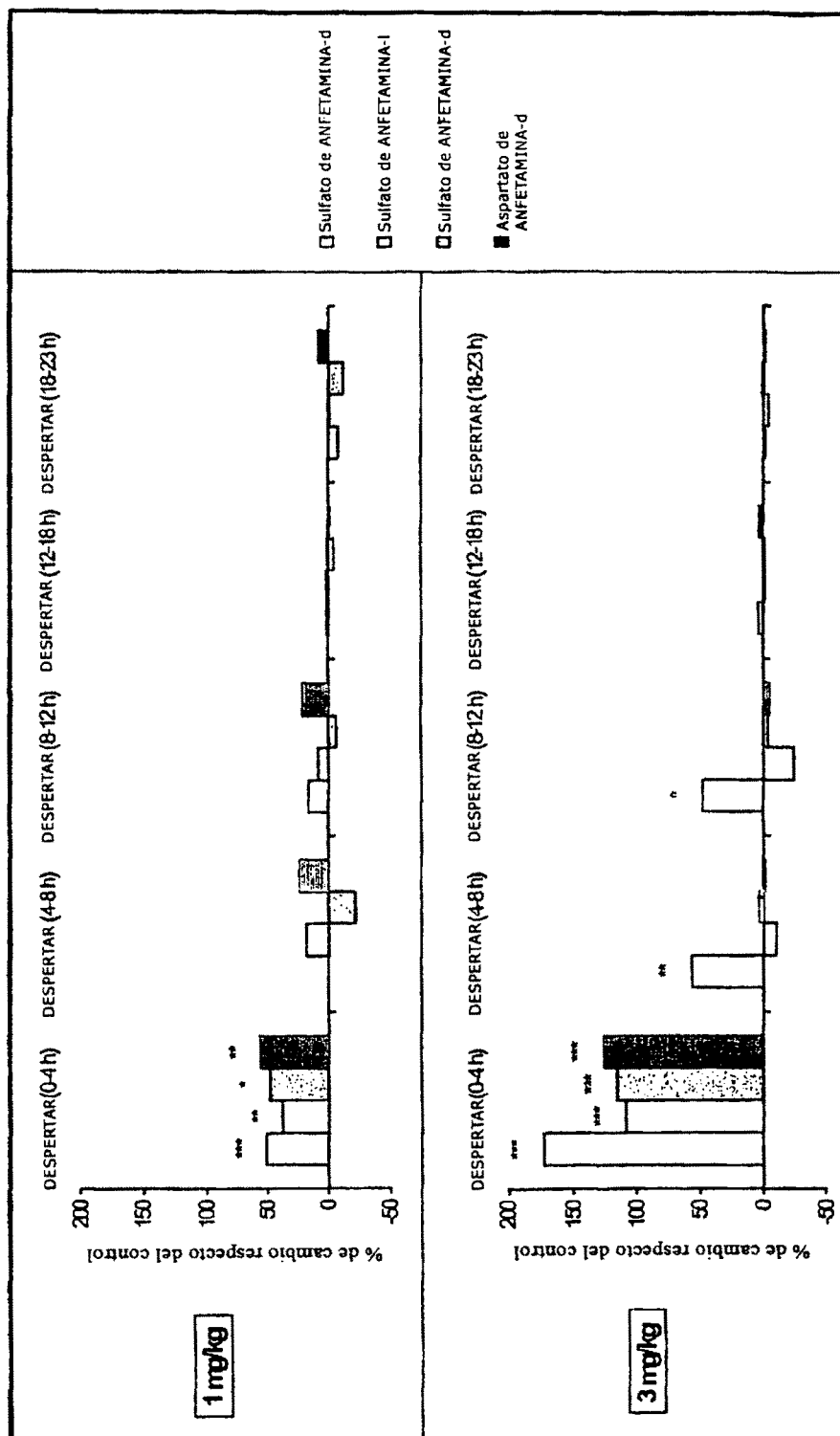


Figura 11. Efectos de las anfetaminas sobre el % de insomnio.
 Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. ($n = 7$). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$
 El orden de las barras es el mismo que el orden de las sales relacionadas

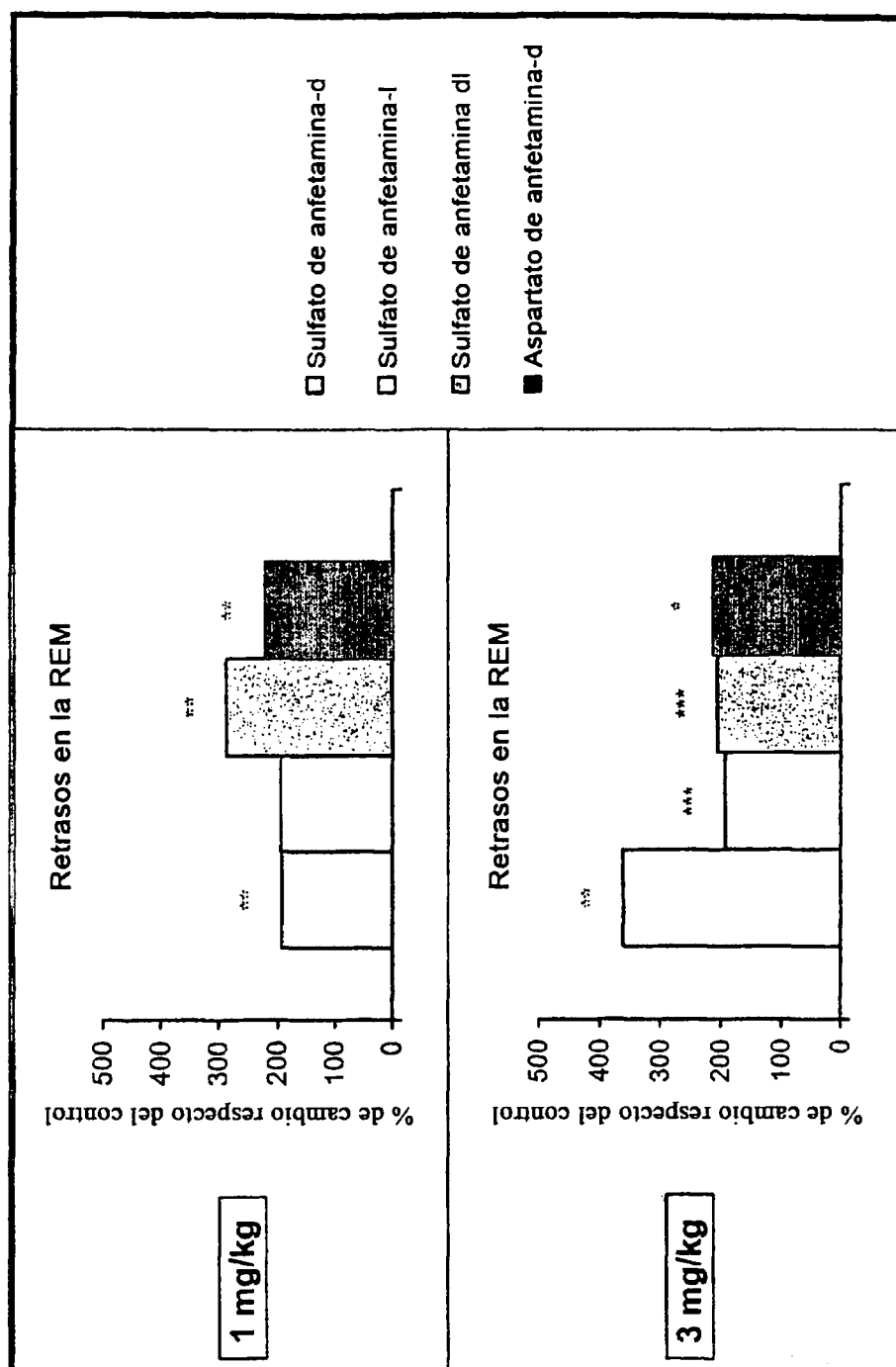


Figura 12. Efectos de las anfetaminas sobre el % de retrasos en el sueño con movimientos rápidos del ojo. Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. ($n = 7$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. El orden de las barras es el mismo que el orden de las sales relacionadas.

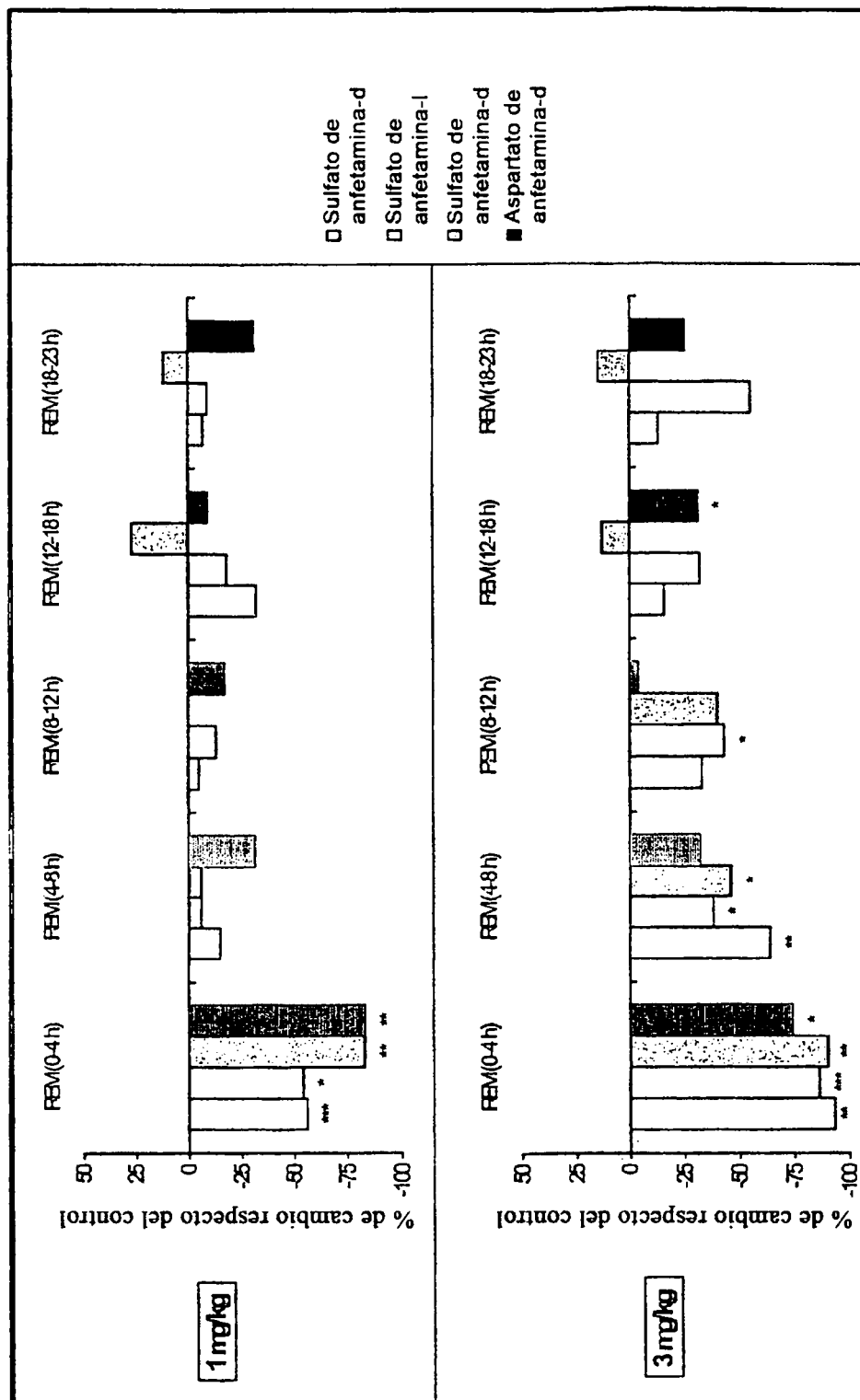


Figura 13. Efectos de las anfetaminas sobre el % del sueño con movimientos rápidos del ojo. Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. ($n = 7$) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. El orden de las barras es el mismo que el orden de las sales relacionadas

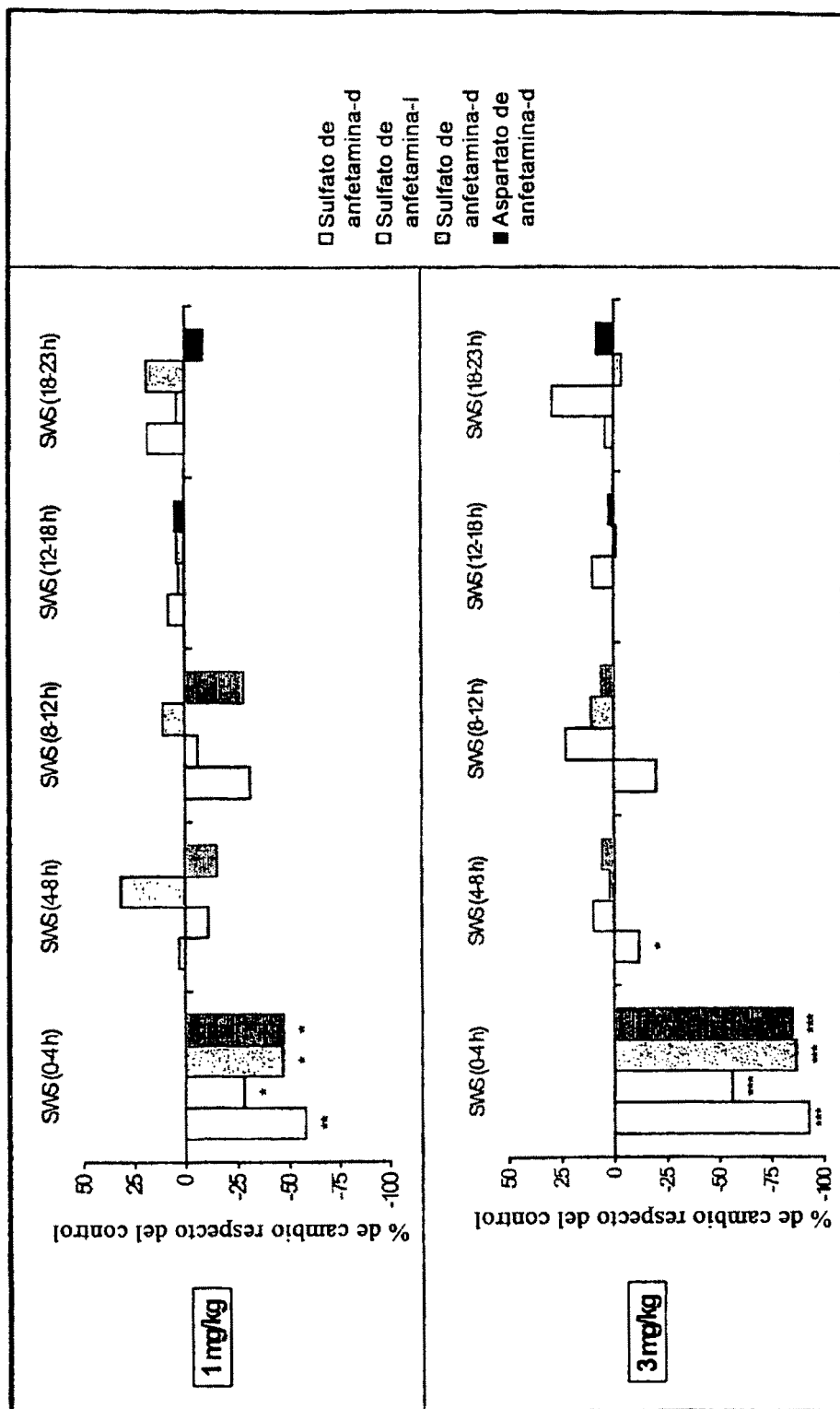
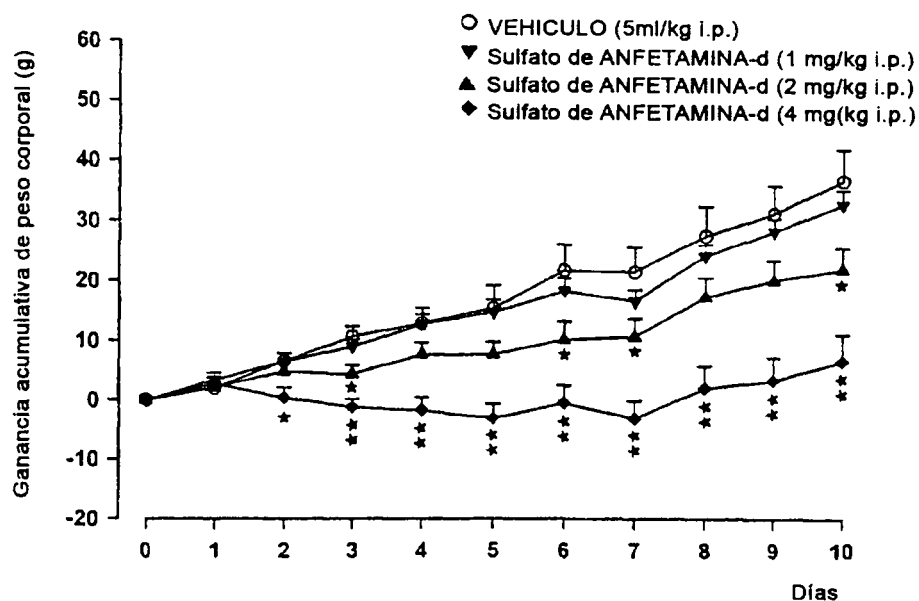
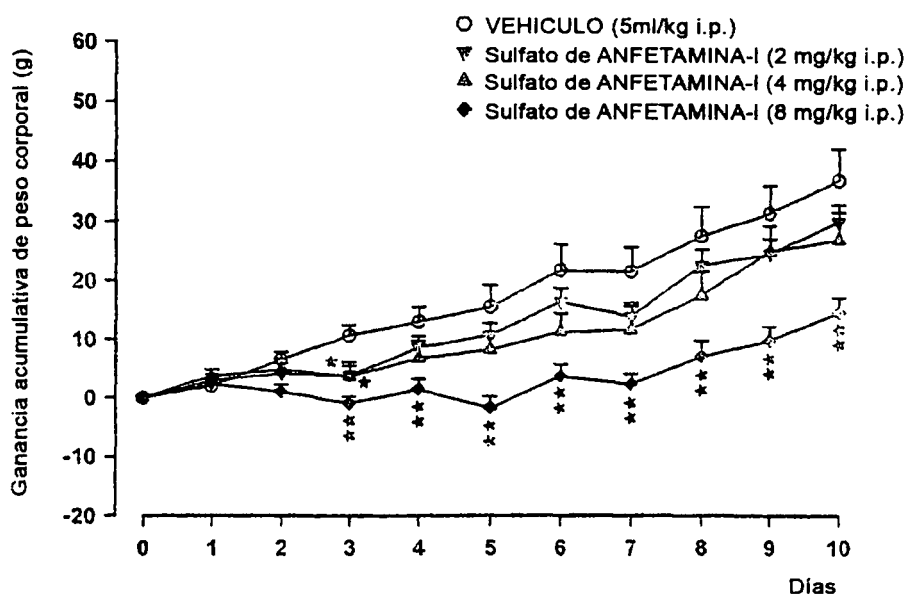


Figura 14. Efectos de las anfetaminas sobre el % de retrasos en el sueño de onda lenta
 Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. (n = 7). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001
 El orden de las barras es el mismo que el orden de las sales relacionadas



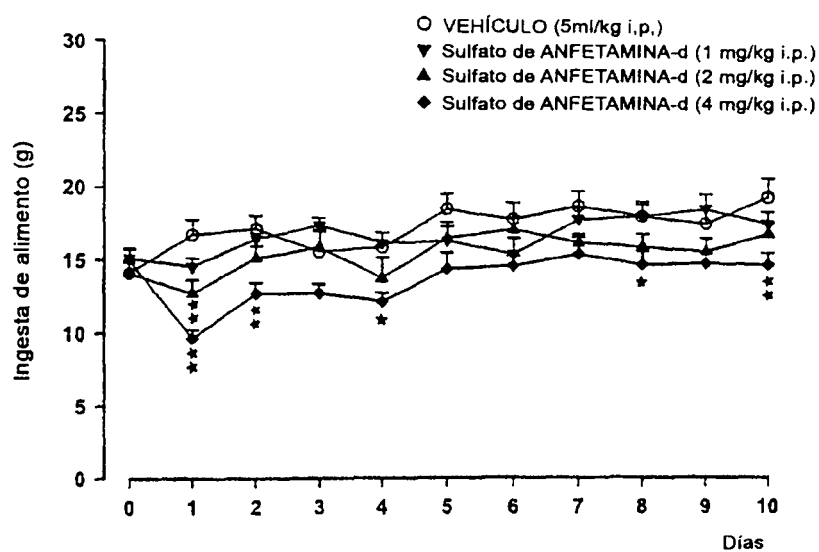
(a)



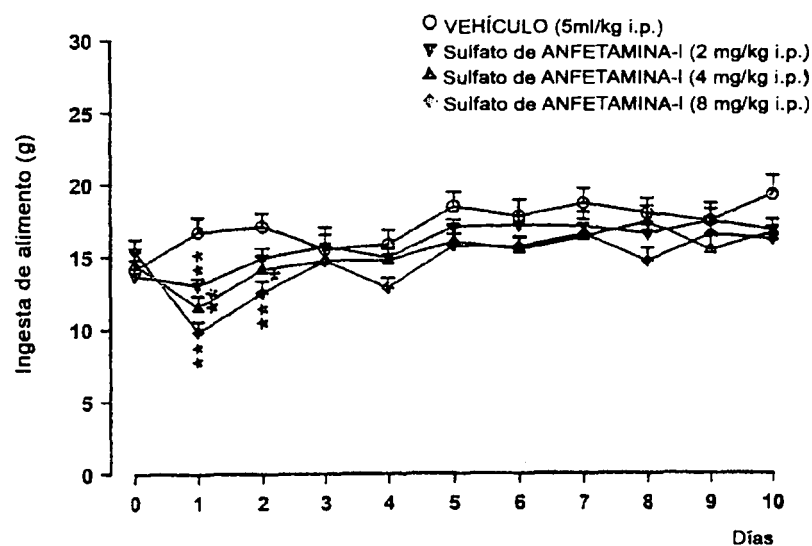
(b)

Figura 15. Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) en una variedad de dosis sobre la ganancia de peso

Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. (n = 10) . *P<0,05, **P<0,01



(a)



(b)

Figura 16. Efectos de la anfetamina-d (a) y de la anfetamina-l (b) en una variedad de dosis sobre la ingesta de alimento

Los valores son el promedio $\pm$ S.E.M. (n = 10). *P<0,05, **P<0,01