

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 960**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4747** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 31/473** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2021 PCT/US2021/036778**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2021 WO21252741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2021 E 21737870 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 4153136**

54 Título: **Formas de dosificación osmóticas que comprenden deutetrabenazina y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**10.06.2020 US 202063037369 P**

**11.06.2020 US 202063037953 P**

**26.06.2020 US 202063044451 P**

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

**18.07.2024**

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
400 Interpace Parkway  
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**SHAH, PARAG;  
JOSHI, MAYANK;  
PATTANAYEK, SOUMEN;  
PATEL, DIVYANG y  
PANDITA, SANDEEP**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 975 960 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación osmóticas que comprenden deutetrabenazina y métodos de uso de las mismas

## 5 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a formas de dosificación osmóticas y métodos de uso de esas formas de dosificación para tratar trastornos del movimiento hiperkinético derivados de afecciones tales como enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa y discinesia en parálisis cerebral.

10

## ANTECEDENTES

La deutetrabenazina ((RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-di(metoxi-d3)-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizin-2-ona) es un transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2). Los metabolitos biológicamente activos formados a partir de deutetrabenazina (alfa-dihidrodeutetrabenazina [ $\alpha$ -deuHTBZ] y beta-dihidrodeutetrabenazina [ $\beta$ -deuHTBZ]), juntos identificados como "deuHTBZ", son potentes inhibidores de la unión a VMAT2. La deutetrabenazina exhibe un aumento de la vida media de sus metabolitos activos, en relación con la tetrabenazina (por ejemplo, patente de EE. UU. No. 8,524,733).

15

20

La deutetrabenazina está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos con el nombre comercial de AUSTEDO® para el tratamiento de la corea (movimientos musculares involuntarios) asociados con la enfermedad de Huntington (EH) y para el tratamiento de la discinesia tardía (DT) en adultos. Las formas de dosificación de AUSTEDO® se administran por vía oral dos veces al día (BID), para dosis diarias totales de 12 mg o más de deutetrabenazina.

25

Un factor que afecta la absorción gastrointestinal de los fármacos administrados por vía oral es la tasa a la que el fármaco se libera de la forma de dosificación. Las tasas de liberación del fármaco para las formas de dosificación oral se miden típicamente como tasa de disolución *in vitro*, es decir, una cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación por unidad de tiempo, por ejemplo, en un sistema aprobado por la FDA. Dichos sistemas incluyen, por ejemplo, los aparatos de disolución I y II de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

30

La ventana terapéutica de un fármaco es el período de tiempo cuando la concentración plasmática del fármaco está dentro del intervalo de concentración plasmática del fármaco terapéuticamente eficaz. Sin embargo, debido a que la concentración plasmática del fármaco disminuye con el tiempo, se deben administrar múltiples dosis de la forma de dosificación del fármaco a intervalos apropiados para garantizar que la concentración plasmática del fármaco permanezca dentro o, de nuevo, se eleve a la ventana terapéutica. Al mismo tiempo, sin embargo, existe la necesidad de evitar o minimizar las concentraciones plasmáticas de fármacos que producen efectos secundarios indeseables.

35

Varias formas de dosificación que comprenden deutetrabenazina se describen en la patente de EE. UU. No. 9,296,739. Una forma de dosificación que pueda administrar deutetrabenazina de manera controlada durante un período prolongado de tiempo permitiría un régimen de dosificación más ventajoso, por *ejemplo*, uno que permitiría la administración una vez al día (qd) mientras se mantienen los efectos del tratamiento actualmente realizados por AUSTEDO®. Existe la necesidad de dichas formas de dosificación alternativas.

40

## 45 BREVE DESCRIPCIÓN

En la presente se describen formas de dosificación osmóticas para la administración una vez al día de deutetrabenazina a un sujeto que lo necesite que comprenden:

50

a. un núcleo de comprimido que comprende una capa activa y una capa de empuje, en donde la capa activa comprende una cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y un agente de liberación de control de la capa activa, y en donde la capa de empuje comprende un agente osmótico y un agente de liberación de control de la capa de empuje, y un recubrimiento de sellado de comprimido opcional en la superficie externa del núcleo de comprimido;

55

b. una capa semipermeable que rodea el núcleo del comprimido;

c. un puerto que se extiende a través de la capa semipermeable hacia el núcleo del comprimido; y

60

d. un recubrimiento de liberación inmediata opcional externo a la capa semipermeable que comprende una segunda cantidad de micropartículas de deutetrabenazina.

Además, en la presente se describen formas de dosificación osmóticas como se describe en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético.

65

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 proporciona una ilustración de una forma de dosificación osmótica en sección transversal.

La FIG. 2a y la FIG. 2b proporcionan diagramas de flujo de los procesos de fabricación generales para formas de dosificación osmóticas de acuerdo con la presente descripción.

La FIG 3a y la FIG 3b son gráficas que muestran la concentración (pg/ml) de deutetrabenazina en función del tiempo (horas, "h") en sujetos a los que se administraron 12 mg de comprimido de AUSTEDO® bid ("R") o una forma de dosificación osmótica que contiene 24 mg de deutetrabenazina qd ("T2A"). La FIG. 3a muestra una escala directa para la concentración media, y la FIG. 3b muestra una escala logarítmica para la concentración media.

La FIG. 4a y la FIG. 4B son gráficas que muestran la concentración (pg/mL) de  $\alpha$ - y  $\beta$ - deuHTBZ (deuHTBZ total) frente al tiempo (horas, "h") en sujetos a los que se administraron 12 mg de comprimido de AUSTEDO® ("Rbid") o una forma de dosificación osmótica que contiene 24 mg de deutetrabenazina qd ("T2A"). La FIG. 4a muestra una escala directa para la concentración media, y la FIG. 4b muestra una escala logarítmica para la concentración media.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La presente materia objeto puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada, que forma parte de esta descripción. Debe entenderse que esta invención no se limita a los métodos, condiciones o parámetros específicos descritos y/o mostrados en la presente, y que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares solo a modo de ejemplo y no pretende ser limitante de la invención reivindicada.

A menos que se defina lo contrario en la presente, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

Como se empleó anteriormente y a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos y abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

En la presente descripción, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen la referencia plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "un compuesto" es una referencia a uno o más de dichos compuestos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. El término "pluralidad", tal como se usa en la presente, significa más de uno. Cuando se expresa un intervalo de valores, otra modalidad incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "alrededor de", se entiende que el valor particular forma otra modalidad. Todos los rangos son inclusivos y combinables.

Como se usa en la presente, los términos "compuesto", "fármaco", "agente farmacológicamente activo", "agente activo" o "medicamento" se usan indistintamente en la presente para referirse a un compuesto o compuestos o composición de materia que, cuando se administra a un sujeto (humano o animal) induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado por acción local y/o sistémica. El agente activo es preferentemente deutetrabenazina, como se describe en la presente.

Como se usa en la presente, "forma de dosificación" se refiere a una forma de fármaco que tiene propiedades osmóticas y capaz de liberar el agente activo durante un período prolongado, por ejemplo, la forma de dosificación libera no más del 60 % en peso del agente activo en la forma de dosificación durante 8 horas después de la administración. El agente activo es preferentemente deutetrabenazina, como se describe en la presente.

Tal como se usa en la presente, el término "formulación de fármaco" se refiere a una solución o suspensión del fármaco, opcionalmente con excipientes, formada in situ en condiciones acuosas de la forma de dosificación. El agente activo es preferentemente deutetrabenazina, como se describe en la presente.

Los términos "puerto" o "puerto de salida", utilizados indistintamente, se refieren a medios y métodos adecuados para la salida del fármaco o la formulación del fármaco del núcleo de la forma de dosificación, por ejemplo, cualquier orificio, pasaje, canal o abertura similar a través de la cual el fármaco o la formulación del fármaco en el núcleo de la forma de dosificación puede salir. Otras expresiones de dicho término incluyen, por ejemplo, medios de salida, orificio u orificio.

Tal como se usa en la presente, los términos "tratamiento" o "terapia" (así como diferentes formas de estos) incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo o paliativo. Tal como se usa en la presente, el término "tratar" incluye aliviar o reducir al menos un efecto o síntoma adverso o negativo de una afección, enfermedad o trastorno. Esta afección, enfermedad o trastorno puede referirse a un trastorno del movimiento hiperkinético, tal como, de modo no taxativo, enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, discinesia en parálisis cerebral y discinesia inducida por levodopa de la enfermedad de Parkinson.

## ES 2 975 960 T3

El término "administrar" significa proporcionar a un paciente una composición farmacéutica o forma de dosificación (utilizada indistintamente en la presente) descrita en la presente.

5 Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se usan indistintamente en la presente, y se refieren a un ser humano, a quien se proporciona tratamiento, incluido el tratamiento profiláctico, con una forma de dosificación descrita en la presente.

10 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o excipientes que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de los seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

15 Las formas de dosificación descritas en la presente pueden incluir "derivados" de ciertos materiales o ingredientes de formas de dosificación, tales como derivados de celulosa o almidón. Tal como se usa en la presente, un "derivado" de un material puede referirse a un producto sintético o semisintético de ese material. Por ejemplo, en el caso de la celulosa, un derivado puede referirse a productos de celulosa semisintéticos tales como celofán, rayón y acetato de celulosa, ésteres de celulosa y éteres de celulosa.

20 "Micropartículas" se refiere a partículas, por ejemplo, partículas de deutetrabenazina, con un tamaño de partícula (es decir, diámetro) inferior a 1 mm. En una modalidad, el diámetro medio ( $D_{50}$ ) de las micropartículas es de 0,05 a 100  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad,  $D_{50}$  de las micropartículas es de 0,05 a 50  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad, el  $D_{50}$  de las micropartículas es de 1  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ , o 1  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$ , o 5  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$ , o 1  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ , o 5  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$ , o 10  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ . En una modalidad, las micropartículas de deutetrabenazina tienen una distribución de tamaño de partícula de 1  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro. En otra modalidad, las micropartículas de deutetrabenazina tienen un  $D_{90}$  de 15  $\mu\text{m}$  (es decir, el 90 % de las partículas tienen un diámetro menor o igual a 15  $\mu\text{m}$ ). En otra modalidad, las micropartículas de deutetrabenazina tienen un  $D_{50}$  10  $\mu\text{m}$  (es decir, el 50 % de las partículas tienen un diámetro mayor que 10  $\mu\text{m}$  y el 50 % de las partículas tienen un diámetro menor o igual a 10  $\mu\text{m}$ ). En aun otra modalidad, las micropartículas de deutetrabenazina tienen un  $D_{10}$  de 3  $\mu\text{m}$  (es decir, 10 % de las partículas tienen un diámetro menor que 3  $\mu\text{m}$ ).

30 Los términos  $D_{90}$ ,  $D_{50}$  o  $D_{10}$  se entienden bien en la técnica. La distribución del tamaño de partícula de las micropartículas (es decir, los diámetros) puede ser determinada por un experto en la técnica utilizando métodos convencionales, por ejemplo, dispersión de luz dinámica o estática de una dispersión acuosa de la composición de micropartículas. Los valores  $D_{90}$  y  $D_{10}$ , al igual que el valor  $D_{50}$ , se pueden calcular a partir de la distribución del tamaño de partícula de las micropartículas.

35 Las formas de dosificación osmóticas, en general, utilizan presión osmótica para generar una fuerza impulsora para embeber fluido, por ejemplo, del tracto gastrointestinal (GI), en un compartimento formado, al menos en parte, por una pared, capa o membrana semipermeable que permite la libre difusión de fluido pero no de fármaco o agente(s) osmótico(s), si está presente. Se puede lograr una tasa constante de liberación del fármaco diseñando el sistema para proporcionar una presión osmótica relativamente constante y tener medios de salida adecuados para que la formulación del fármaco se libere a una tasa que corresponda a la tasa del fluido embebido como resultado de la presión osmótica relativamente constante. Sin limitarse a la teoría, los sistemas osmóticos pueden funcionar independientemente del pH y, por lo tanto, el funcionamiento continúa a la tasa determinada osmóticamente durante un período de tiempo prolongado, incluso cuando la forma de dosificación transita por el tracto GI y se encuentra con diferentes microambientes que tienen valores de pH significativamente diferentes.

45 Un ejemplo de un tipo de dispositivo osmótico comprende dos capas componentes dentro de un compartimento (denominado en la presente y utilizado indistintamente con un núcleo) formado por una pared semipermeable. Una capa componente (denominada en la presente capa activa) comprende fármaco (es decir, deutetrabenazina) en una mezcla con uno o más excipientes y la segunda capa componente (denominada en la presente capa de empuje) comprende uno o más agentes osmóticamente activos, opcionalmente en una mezcla con excipientes, pero no contiene fármaco. Este núcleo está recubierto además por la pared semipermeable, que permite la entrada de fluido acuoso, es decir, desde el sistema GI, en el núcleo. Sin desear limitarse a la teoría, a medida que el fluido se embebe en la forma de dosificación, la capa activa forma una formulación de fármaco y el o los agentes osmóticos en la capa de empuje se hinchan y empujan contra la formulación de fármaco para facilitar así la liberación de la formulación de fármaco a una tasa sustancialmente constante. Véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. Nos. 4.327.725; 4.612.008; 4.783.337; y 5.082.668.

50 Aunque las formas de dosificación de liberación constante han demostrado ser eficaces para muchas terapias farmacológicas diferentes, existen situaciones clínicas en las que estas no han sido del todo satisfactorias. Se ha observado que para algunos pacientes, la eficacia terapéutica del fármaco disminuye por debajo del umbral terapéuticamente eficaz antes del final del período de terapia deseado a pesar del mantenimiento de una liberación de fármaco sustancialmente constante que se esperaría que proporcionara una eficacia continua.

60 Se ha descubierto sorprendentemente que se pueden lograr formas de dosificación oral que comprenden deutetrabenazina que exhiben una velocidad de liberación deseable y, por lo tanto, un perfil farmacocinético deseable durante un tiempo prolongado. En algunas modalidades, las formas de dosificación osmóticas descritas en la presente proporcionan un perfil farmacocinético cuando se administran por vía oral a un sujeto una vez al día (q.d.) que es

comparable, por *ejemplo*, bioequivalente, al de las formas de dosificación de AUSTEDO® administradas b.i.d. Las formas de dosificación osmóticas pueden proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la deuHTBZ total en estado estacionario que incluye una AUC<sub>0-24</sub> media de 410,000 a 800,000 h\*pg/ml, y una C<sub>máx</sub> media de menos de 40,000 pg/ml.

5 Las formas de dosificación osmóticas de la presente descripción incluyen un núcleo de comprimido que contiene al menos una capa de empuje y una capa activa, en donde la capa activa incluye deutetrabenazina y uno o más excipientes para formar una formulación de fármaco cuando se hidrata, y en donde la capa de empuje incluye al menos un agente osmótico y uno o más excipientes. Tanto la capa de empuje como la capa activa están contenidas dentro de un núcleo de comprimido al menos parcialmente rodeado por una capa semipermeable que tiene un puerto que funciona como un  
10 medio de salida para la liberación de la formulación de fármaco desde el núcleo del comprimido. En algunas modalidades, las dos capas se comprimen en un núcleo de comprimido bicapa rodeado por una membrana semipermeable y que tiene además un orificio adecuado para la liberación del fármaco a través de esta.

Una modalidad de una forma de dosificación osmótica oral descrita en la presente se ilustra en la sección transversal en la FIG. 1. Los componentes no están dibujados a escala. La forma de dosificación (2) comprende un núcleo de comprimido bicapa. El núcleo comprende una capa activa (4), que contiene fármaco, por ejemplo, deutetrabenazina, y uno o más excipientes de capa activa, y una capa de empuje (6), que contiene al menos un agente osmótico junto con uno o más excipientes de capa de empuje. Al menos una parte de la capa activa forma una formulación de fármaco tras la exposición a un medio acuoso. Los excipientes de capa activa y capa de empuje adecuados son conocidos en la técnica e incluyen diluyentes, portadores, aglutinantes, cargas, agentes de liberación de control y auxiliares de procesamiento. Una membrana semipermeable (8) rodea el núcleo del comprimido bicapa y un puerto de tamaño adecuado (10) que se extiende desde la membrana semipermeable hacia la capa activa (4) está presente para permitir que la formulación del fármaco se libere desde el interior del núcleo del comprimido. Como se ilustra, la forma de dosificación puede comprimirse longitudinalmente y el puerto (10) estar presente en el lado de la forma de dosificación que comprende la capa activa. En otras modalidades, la forma de dosificación se comprime a lo largo del eje lateral de la forma de dosificación, y el puerto está presente en un extremo de la forma de dosificación. En todas las realizaciones, puede haber más de un puerto presente. A través de la cooperación de los componentes de la forma de dosificación osmótica y en presencia de un medio acuoso, la formulación del fármaco se libera de la capa activa a través del puerto a una tasa de liberación deseada durante un tiempo prolongado. Aunque no se muestra en la FIG. 1, se puede proporcionar además una capa de liberación inmediata opcional (recubrimiento de liberación inmediata), externa a la capa semipermeable, que incluye un fármaco adicional (es decir, micropartículas de deutetrabenazina), si se desea, como se describe en otra parte de la presente.

En una modalidad, la invención proporciona una forma de dosificación osmótica para administración una vez al día a un sujeto que lo necesita que comprende:

- 35 a. un núcleo de comprimido que comprende una capa activa y una capa de empuje, en donde la capa activa comprende una cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y un agente de liberación de control de la capa activa, y en donde la capa de empuje comprende un agente osmótico y un agente de liberación de control de la capa de empuje, y un recubrimiento de sellado de comprimido opcional en la superficie externa del núcleo de comprimido;
- 40 b. una capa semipermeable que rodea el núcleo del comprimido;
- 45 c. un puerto que se extiende a través de la capa semipermeable hacia el núcleo del comprimido; y
- d. un recubrimiento de liberación inmediata opcional externo a la capa semipermeable que comprende una segunda cantidad de micropartículas de deutetrabenazina.

La capa activa contenida dentro del núcleo del comprimido incluye deutetrabenazina y excipientes de capa activa farmacéuticamente aceptables. La deutetrabenazina se proporciona como micropartículas de deutetrabenazina. Las micropartículas de deutetrabenazina pueden estar presentes en la capa activa en una cantidad de 2 % a 20 % (es decir, alrededor de 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %), en peso (% p/% p) en función del peso total de la capa activa.

55 El excipiente de capa activa comprende un agente de liberación de control de capa activa. En una realización de la invención, el agente de liberación de control de la capa activa tiene una viscosidad de 50-150 mPa s. En una realización específica, el agente de liberación de control de la capa activa tiene una viscosidad de 55-90 mPa s. En una realización preferida, el agente de liberación de control de la capa activa comprende un polímero de polioxietileno, un hidrogel iónico, un polímero hidrófilo, un polímero hidrófobo o cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el agente de liberación de control de la capa activa comprende un polímero de polioxietileno, que es óxido de polietileno. En aun otra realización, el óxido de polietileno dentro de la capa activa tiene un peso molecular promedio de 100,000 daltons a 500,000 daltons. En algunas realizaciones, el óxido de polietileno dentro de la capa activa tiene un peso molecular promedio de alrededor de 200,000 daltons.

65 En otra realización, el agente de liberación de control de la capa activa está presente en la capa activa en una cantidad de 60 % a 98 % en peso, basado en el peso total de la capa activa. En una realización específica, el agente de liberación

de control de la capa activa está presente en la capa activa en una cantidad de 70 % a 85 % en peso, basado en el peso total de la capa activa. En una realización específica, el agente de liberación de control de la capa activa está presente en la capa activa en una cantidad de 80 % a 90 % en peso, basado en el peso total de la capa activa. En una realización específica, el agente de liberación de control de la capa activa está presente en la capa activa en una cantidad de 85 % a 95 % en peso, basado en el peso total de la capa activa.

En una realización, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 2:3 - 1:50. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 2:5 - 1:5. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:4 - 1:9. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:5 - 1:19. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:5 - 1:10. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:5 - 1:7. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:12 - 1:15. En una realización específica, la proporción en peso de la cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y la cantidad de agente de liberación de control de la capa activa en la capa activa es 1:20 - 1:30.

Los excipientes opcionales dentro de la capa activa incluyen antioxidantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes y similares. Dichos excipientes son bien conocidos entre los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la capa activa comprende micropartículas de deutetrabenazina, un excipiente de capa activa y opcionalmente uno o más de un antioxidante, un aglutinante, un lubricante, un colorante o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la capa activa comprende además al menos un antioxidante de capa activa. Preferentemente, la capa activa antioxidante comprende: butil-4-metoxifenol terciario (mezcla de isómeros 2 y 3), 2,6-butil-p-cresol terciario, galato de propilo, 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina), ácido nordihidroguaiarético (NDGA), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado o cualquier mezcla de los mismos. En una realización específica, la capa activa comprende una mezcla de hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. En una realización, el antioxidante de la capa activa puede estar presente en la capa activa en una cantidad de 0,001 % a 1 % en peso, basado en el peso total de la capa activa.

En una realización, la capa activa comprende además un aglutinante de capa activa. En una realización, el aglutinante de capa activa comprende hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), almidón, gelatina, agar, gomas naturales y sintéticas y cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el aglutinante de capa activa comprende hipromelosa. En una realización, el aglutinante de capa activa puede estar presente en la capa activa en una cantidad de 2 % a 20 % en peso, con base en el peso total de la capa activa.

En una realización, la capa activa comprende además uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables. Los lubricantes adecuados incluyen, de modo no limitante, talco, almidón, estearato de zinc, estearato de aluminio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido bórico, cloruro de sodio, parafina, ácido esteárico, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales hidrogenados y ésteres de ácidos grasos saturados. En una realización específica, uno o más lubricantes pueden estar presentes en la capa activa en una cantidad de 0,001 % a 0,2 % en peso, con base en el peso total de la capa activa.

En una realización, la capa activa comprende micropartículas de deutetrabenazina y un agente de liberación de control de la capa activa que tiene una viscosidad de 55-90 mPa s. En algunas realizaciones, el agente de liberación de control de la capa activa comprende óxido de polietileno. En aun otra realización, la capa activa comprende micropartículas de deutetrabenazina, óxido de polietileno y además comprende hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, hipromelosa y estearato de magnesio.

La capa de empuje contenida dentro del núcleo del comprimido comprende un agente osmótico que, sin limitarse a la teoría, actúa como un agente de atracción de fluidos que se hincha cuando se expone a un medio acuoso y empuja contra la capa activa permitiendo el flujo de la formulación de fármaco desde dentro de la forma de dosificación hacia un entorno externo. El agente osmótico se define como, por ejemplo, una especie no volátil que generalmente es soluble en agua y crea el gradiente osmótico permitiendo así la entrada osmótica de agua. Las especies que caen dentro de la categoría de agente osmótico incluyen sales inorgánicas o carbohidratos. Los ejemplos no limitantes de agentes osmóticos son bien conocidos en la técnica e incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de potasio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, d-manitol, sorbitol, inositol, urea, succinato de magnesio, ácido tartárico, rafinosa y diversos monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos tales como sacarosa, glucosa, lactosa, fructosa y dextrano, así como mezclas de cualquiera de estas diversas especies.

En una realización, el agente osmótico está presente en la capa de empuje en una cantidad de 5 % a 50 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En una realización, el agente osmótico está presente en la capa de

## ES 2 975 960 T3

empuje en una cantidad de 5 % a 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, el agente osmótico está presente en la capa de empuje en una cantidad de 8 % a 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación.

5 En una realización, el agente osmótico está presente en la capa de empuje en una cantidad de 20 % a 40 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje. En una realización, el agente osmótico es alrededor de 30 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje.

10 La capa de empuje comprende además uno o más excipientes, tales como un agente de liberación controlada. En una realización, la capa de empuje comprende un agente osmótico y un agente de liberación de control de la capa de empuje. Los agentes de liberación de control de la capa de empuje incluyen polímeros que proporcionan una matriz hinchable al entrar en contacto con el agua. En una realización, el agente de liberación de control de la capa de empuje tiene una viscosidad de 5500-7500 mPa s.

15 Los ejemplos de un agente de liberación de control de la capa de empuje incluyen polímeros de polioxietileno, hidrogeles iónicos, polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos y cualquier mezcla de los mismos. En una realización, el agente de liberación de control de la capa de empuje comprende un polímero de polioxietileno, que es óxido de polietileno. En otra realización, el óxido de polietileno dentro de la capa de empuje tiene un peso molecular promedio de 1,000,000 daltons a 7,000,000 daltons. En aun otra realización, el óxido de polietileno dentro de la capa de empuje tiene un peso molecular promedio de 5,000,000 daltons.

20 En una realización, el agente de liberación de control de la capa de empuje está presente en la capa de empuje en una cantidad de 50 % a 80 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje. En otra realización, el agente de liberación de control de la capa de empuje está presente en la capa de empuje en una cantidad de 60 % a 70 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje.

25 En una realización, la relación en peso del agente osmótico y el agente de liberación de control de la capa de empuje en la capa de empuje es 1:2 - 1:3.5 o 1:2 a 1:2.5.

30 La capa de empuje opcionalmente contiene además otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por *ejemplo*, para estabilizar la capa, proporcionar color para la orientación del comprimido o similares. Los ejemplos de excipientes incluyen aglutinantes, colorantes y lubricantes, y los ejemplos adecuados de estos tipos de excipientes son bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 En una realización, la capa de empuje comprende además un aglutinante de capa de empuje. El aglutinante de la capa de empuje se puede seleccionar de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), almidón, gelatina, agar, gomas naturales y sintéticas, y cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el aglutinante de la capa de empuje es hipromelosa. En una realización, el aglutinante de la capa de empuje está presente en la capa de empuje en una cantidad de 2 % a 10 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje. En otra realización, el aglutinante de la capa de empuje está presente en la capa de empuje en una cantidad de 3 % a 6 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje.

40 Los lubricantes dentro de la capa de empuje pueden incluir cualquiera de los materiales ejemplares descritos *anteriormente* en relación con la capa activa. La capa de empuje también puede incluir un desintegrante tal como polivinilpirrolidona reticulada, almidón de maíz, almidón de patata, arcilla de esmectita (por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio tal como Veegum®), bentonita y pulpa de cítricos. También puede ser deseable incluir estabilizadores para el fármaco. Estos incluyen, de modo no limitante, bisulfito de sodio e histidina HCl.

45 En una realización específica, la capa de empuje comprende cloruro de sodio, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, un colorante y estearato de magnesio.

50 Las presentes formas de dosificación osmóticas incluyen una capa semipermeable que rodea el núcleo del comprimido, permitiendo así la afluencia de fluido desde un entorno de fluido externo (por *ejemplo*, el tracto gastrointestinal de un sujeto) hacia el núcleo del comprimido mientras se evita el eflujo del fármaco desde el núcleo. La capa semipermeable se forma preferentemente de un material que no afecta negativamente al paciente, y es permeable a un fluido externo tal como agua y fluidos biológicos. Los materiales selectivamente permeables que forman la capa semipermeable son insolubles en fluidos corporales, y no son erosionables o son bioerosionables después de un período predeterminado con bioerosión correspondiente al final del período de liberación de la formulación de fármaco. Tal como se usa en este documento, "capa semipermeable", "pared semipermeable" y "membrana semipermeable" son intercambiables.

55 En general, los materiales semipermeables útiles para formar la capa semipermeable pueden tener una permeabilidad a los fluidos de  $10^{-5}$  a  $10^{-1}$  (cc mil/cm<sup>2</sup> hr atm) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared a la temperatura de uso. Los materiales adecuados son conocidos en la técnica, véase, *por ejemplo*, las patentes de EE. UU. Nos. 3,845,770 y 3,916,899.

60 Los materiales típicos útiles para formar la capa semipermeable incluyen materiales conocidos en la técnica que incluyen acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, diacetato de

celulosa, acetaldehído dimetil acetato, acetato etil carbamato de celulosa, poliamidas, poliuretano, poliestirenos sulfonados, acetato ftalato de celulosa, acetato metil carbamato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato dimetilaminoacetato de celulosa, acetato etil carbamato de celulosa, acetato cloroacetato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanlato de celulosa, acetato valerato de celulosa, acetato succinato de celulosa, propionato succinato de celulosa, metil celulosa, acetato p-tolueno sulfonato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polímeros selectivamente permeables formados por la coprecipitación de un polication y un polianión como se describe en las patentes de EE. UU. Nos. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006; y 3,546,142.

En una realización, la capa semipermeable comprende polímeros solubles en agua o polímeros insolubles en agua que incluyen acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa; éteres de celulosa que incluyen etilcelulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, copolímeros de poli(vinil metil) éter, poli(ortoésteres), poliacetales y derivados de poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) selectivamente permeables y cualquier mezcla de los mismos. El acetato de celulosa incluye polímeros de acetato de celulosa (por ejemplo, Eudragit®). En una realización, la capa semipermeable comprende un polímero insoluble en agua, que está presente en una cantidad de 80 % a 99,9 % en peso, basado en el peso de la capa semipermeable. En otra realización, el polímero insoluble en agua es de 85 % a 95 % en peso, basado en el peso de la capa semipermeable. Preferentemente, la capa semipermeable comprende un polímero insoluble en agua que es acetato de celulosa, que comprende 32 % - 40 % de contenido de acetilo.

La capa semipermeable puede incluir además un agente formador de poros o "formador de poros". Los agentes formadores de poros incluyen materiales biocompatibles que cuando entran en contacto con fluidos corporales se disuelven, dispersan o degradan para crear poros o canales en el material de la capa semipermeable. Típicamente, los materiales orgánicos y no orgánicos solubles en agua tales como azúcares (por ejemplo, sacarosa, dextrosa), sales solubles en agua (por *ejemplo*, cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de potasio y carbonato de sodio), disolventes solubles en agua tales como N-metil-2-pirrolidona y polietilenglicol y polímeros solubles en agua (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares) se pueden usar convenientemente como formadores de poros. En una modalidad, la capa semipermeable comprende, además del polímero soluble en agua o polímero insoluble en agua, un agente formador de poros, que se selecciona de azúcares solubles en agua, sales solubles en agua, disolventes solubles en agua y polímeros solubles en agua o cualquier mezcla de los mismos. En una realización específica, el agente formador de poros es un disolvente soluble en agua, que es polietilenglicol. En una realización, el agente formador de poros comprende 0,1 % a 20 % en peso de la capa semipermeable. Preferentemente, el agente formador de poros comprende del 8 % al 15 % en peso de la capa semipermeable. En una realización, la proporción en peso de la capa semipermeable y el núcleo del comprimido es 1:8-1:10.

En una realización específica, la capa semipermeable comprende acetato de celulosa y polietilenglicol.

Las presentes formas de dosificación incluyen uno o más puertos, independientemente de o además del agente formador de poros. El puerto está presente dentro de la capa semipermeable y se extiende desde el exterior hasta la capa semipermeable en el núcleo del comprimido, proporcionando un medio de salida para la formulación del fármaco desde la capa activa dentro del núcleo del comprimido hacia el entorno externo a la forma de dosificación. Los puertos de salida se forman por cualquier medio conocido en la técnica que incluye perforación mecánica, perforación láser, erosión de un elemento erosionable, extracción, estallido o lixiviación. Por ejemplo, los puertos pueden formarse mediante medios mecánicos o térmicos posteriores al recubrimiento o con un haz de luz (por ejemplo, un láser), un haz de partículas u otra fuente de alta energía, o pueden formarse *in situ* mediante la ruptura de una pequeña porción del recubrimiento. Dicha ruptura puede controlarse incorporando intencionalmente una porción débil relativamente pequeña en el recubrimiento. Los puertos de salida también pueden formarse *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una porción más delgada del recubrimiento sobre una hendidura en el núcleo. Los puertos de salida pueden formarse recubriendo el núcleo de modo que una o más regiones pequeñas permanezcan sin recubrir. Además, los puertos de salida pueden ser una gran cantidad de orificios o poros que se pueden formar durante el recubrimiento. El o los puertos de salida pueden ser un poro formado por lixiviación de sorbitol, lactosa o similares de una pared o capa como se describe en la patente de EE. UU. No. 4,200,098. Esta patente describe poros de porosidad de tamaño controlado formados por disolución, extracción o lixiviación de un material de una pared, tal como sorbitol de acetato de celulosa. Una forma preferida de perforación láser es el uso de un láser pulsado que elimina gradualmente el material de la capa semipermeable a la profundidad deseada para formar el puerto de salida. En determinadas realizaciones, se puede formar un puerto, o una pluralidad de puertos, por ejemplo, mediante lixiviación de un miembro seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, lactosa, fructosa, glucosa, manosa, galactosa, talosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio y manitol para proporcionar un puerto de salida dimensionado de liberación uniforme. Los medios de salida pueden tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica y similares para la liberación de dosis medida uniforme de una formulación de fármaco de la forma de dosificación. La forma de dosificación osmótica se puede construir con uno o más puertos de salida en relación separada o una o más superficies de la forma de dosificación osmótica. Dichas salidas y equipos para formar dichas salidas se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 3,916,899 y 4,088,864.

En una realización, el puerto tiene un diámetro de 0,1 mm a 1 mm. En otra realización, el puerto tiene un diámetro de 0,4 mm a 0,8 mm.

5 En algunas realizaciones, la forma de dosificación incluye además uno o más recubrimientos de sellado, por ejemplo, para garantizar la integridad de una o más subpartes de las presentes formas de dosificación. En una realización, el núcleo del comprimido comprende un recubrimiento de sellado inmediatamente externo al núcleo del comprimido. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento de sellado del núcleo del comprimido a la superficie externa del núcleo del comprimido comprimido en capas antes de la aplicación de la capa semipermeable. En determinadas realizaciones, el núcleo del comprimido comprende una capa semipermeable inmediatamente externa al núcleo del comprimido y un recubrimiento de sellado inmediatamente externo a la capa semipermeable. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento de sellado de capa semipermeable a la superficie externa de la forma de dosificación después de la aplicación de la membrana semipermeable al núcleo del comprimido. Los materiales de recubrimiento de sellado pueden incluir aglutinantes, numerosos tipos de los cuales se describen *supra*. En realizaciones que comprenden el recubrimiento de sellado entre el núcleo e inmediatamente externo a la membrana semipermeable, el puerto se extenderá desde el exterior hasta el recubrimiento de sellado a través de todas las capas y hacia el núcleo.

15 En una realización, se aplica una capa de sellado del núcleo del comprimido a la superficie externa del núcleo del comprimido.

En una realización, se aplica una capa de sellado de capa semipermeable a la superficie externa de la capa semipermeable.

20 En una realización, el recubrimiento de sellado del núcleo del comprimido y/o el recubrimiento de sellado de la capa semipermeable comprende un aglutinante que se puede seleccionar de: hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), almidón, gelatina, agar, gomas naturales y sintéticas y cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el aglutinante del recubrimiento de sellado del núcleo del comprimido y/o el aglutinante del recubrimiento de sellado de la capa semipermeable es hipromelosa.

25 En una realización, la cantidad total del aglutinante dentro de la forma de dosificación es de 0 a 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, la cantidad total del aglutinante dentro de la forma de dosificación es de 5 % a 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En aun otra realización, la cantidad total del aglutinante dentro de la forma de dosificación es de 8 % a 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación o de 10 % a 20 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación.

30 La cantidad absoluta de deutetrabenazina en la capa activa de las presentes formas de dosificación osmóticas dependerá de la concentración de dosificación de la realización particular. Como se describe con más detalle a continuación, las formas de dosificación pueden incluir además una cantidad de liberación inmediata de micropartículas de deutetrabenazina que es externa a la capa activa, preferentemente externa a la capa de membrana semipermeable.

35 En una realización, las formas de dosificación descritas en la presente comprenden además un recubrimiento de liberación inmediata que comprende una segunda cantidad de micropartículas de deutetrabenazina, externa a la membrana semipermeable o externa al recubrimiento de sellado de capa semipermeable aplicado a la misma.

40 En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,1 % a 25 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,2 % a 5 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,3 % a 2 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra modalidad, en donde la forma de dosificación comprende un total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 1 % a 2 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, en donde la forma de dosificación comprende un total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,5 % a 1 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación. En aun otra realización, en donde la forma de dosificación comprende un total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,1 % a 0,5 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación.

45 50 55 En una realización, al menos 70 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación está presente dentro de la capa activa. En otra realización, 70 % a 100 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación, está presente dentro de la capa activa. En aun otra realización, 70 % a 80 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en las presentes formas de dosificación está presente dentro de la capa activa. En algunas realizaciones de las formas de dosificación osmóticas, la deutetrabenazina está presente únicamente en la capa activa.

60 65 En las realizaciones en las que las formas de dosificación osmóticas comprenden un recubrimiento de liberación inmediata, que comprende hasta 30 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación. En una realización, del 8 % al 30 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación está presente dentro de un recubrimiento de liberación inmediata. En una realización de la invención, 70 % a 80 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en las presentes formas de dosificación está

presente dentro de la capa activa y 20 % a 30 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación, está presente dentro de un recubrimiento de liberación inmediata.

La forma de dosificación de cualquier realización de la invención comprende una cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina de 6 mg a 48 mg. En una realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación es de alrededor de 6 mg. En una realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación es de alrededor de 12 mg. En otra realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación es de alrededor de 24 mg. En aun otra realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación es de alrededor de 36 mg. Aún en otra realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina en la forma de dosificación es de alrededor de 48 mg.

En una realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes dentro de la forma de dosificación es de 0,5 % a 15 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes dentro de la forma de dosificación es de 1 % a 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, en donde la forma de dosificación comprende un total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes dentro de la forma de dosificación es de 0,5 % a 3 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, en donde la forma de dosificación comprende un total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes dentro de la forma de dosificación es de 1 % a 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación. En otra realización, en donde la forma de dosificación comprende un total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes dentro de la forma de dosificación es de 5 % a 10 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación.

Además de una cantidad de micropartículas de deutetrabenazina, el recubrimiento de liberación inmediata puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un antioxidante, un aglutinante y un tensioactivo o cualquier combinación de los mismos. Los antioxidantes, aglutinantes y tensioactivos se pueden seleccionar de una amplia variedad de opciones conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de antioxidantes y aglutinantes se describen *supra* en relación con los otros componentes de las presentes formas de dosificación. Los tensioactivos pueden incluir, de modo no taxativo, ésteres de alcoholes polihídricos tales como monolaurato de glicerol, aceite de ricino etoxilado, polisorbatos, ésteres o éteres de alcoholes saturados tales como lactato de miristilo (por ejemplo, Ceraphyl®50) y copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno, tales como Pluronic®.

En una realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende además un antioxidante que se puede seleccionar de: butil-4-metoxifenol terciario (mezcla de isómeros 2 y 3), 2,6-butil-p-cresol terciario, galato de propilo, 6-etoxi-1,2-digidro-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina), ácido nordihidroguaiarético (NDGA), hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende una mezcla de hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. En otra realización, el recubrimiento de liberación inmediata comprende micropartículas de deutetrabenazina, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, hipromelosa y polisorbato 80.

En una realización, se proporciona una forma de dosificación osmótica para la administración una vez al día de deutetrabenazina a un sujeto que lo necesite que comprende:

a. un núcleo de comprimido que comprende:

i. una capa activa que comprende una cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y un agente de liberación de control de la capa activa que comprende un polímero que tiene una viscosidad de 55-90 mPa s, un antioxidante de la capa activa, un aglutinante de la capa activa;

ii. una capa de empuje que comprende un agente osmótico y un agente de liberación de control de la capa de empuje que comprende un polímero que tiene una viscosidad de 5500-7500 mPa s y un aglutinante de la capa de empuje;

b. una capa de sellado del núcleo del comprimido que comprende un aglutinante en la superficie externa del núcleo del comprimido;

c. una capa semipermeable que comprende un polímero insoluble en agua y un agente formador de poros que rodea la capa de sellado del núcleo del comprimido;

d. una capa de sellado de capa semipermeable que comprende un aglutinante en la superficie externa de la capa semipermeable;

e. un recubrimiento de liberación inmediata que comprende una segunda cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y un antioxidante de recubrimiento de liberación inmediata en la superficie externa del recubrimiento de sellado de la capa semipermeable; y

f. un puerto en la capa de sellado de la capa semipermeable que llega al núcleo del comprimido.

En algunas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención, en donde no más del 15 % de la formulación de fármaco se libera en 2 horas y/o en donde no más del 60 % de la formulación de fármaco se libera en 8 horas, cuando la forma de dosificación se prueba en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3,0 usando un aparato de disolución USP II.

Además, en la presente se proporciona una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral una vez al día de la forma de dosificación osmótica. Además, se proporciona una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente para uso oral una vez al día en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético en un sujeto.

En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento se selecciona de corea, acatisia, discinesia, temblor o tic. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento se selecciona de corea asociada con la enfermedad de Huntington, discinesia tardía, un tic asociado con el síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa de la enfermedad de Parkinson o discinesia en parálisis cerebral.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente se administra con alimentos.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente, se administra en condiciones de ayuno.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una  $AUC_{0-inf}$  media geométrica de 91,250 a 142,750 h\*pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una media geométrica  $C_{max}$  de menos de 4,600 pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una  $AUC_{0-inf}$  media geométrica de 182,500 a 285,500 h\*pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una media geométrica  $C_{max}$  de menos de 9,200 pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una  $AUC_{0-inf}$  media geométrica de 365,000 a 571,000 h\*pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una media geométrica  $C_{max}$  de menos de 18,400 pg/ml.

Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 36 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático

*in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una  $AUC_{0-inf}$  media geométrica de 547,500 a 856,500 h\*pg/ml.

5 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 36 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una media geométrica  $C_{max}$  de menos de 27,600 pg/ml.

10 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 48 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una  $AUC_{0-inf}$  media geométrica de 730,000 a 1,142,000 h\*pg/ml.

15 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la administración de dosis única de la forma de dosificación osmótica, que comprende una cantidad total de 48 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total que incluye una media geométrica  $C_{max}$  de menos de 36,800 pg/ml.

20 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $AUC_{0-24}$  media de 102,500 a 200,000 h\*pg/ml.

25 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $C_{max}$  media de menos de 10,000 pg/ml.

30 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $AUC_{0-24}$  media de 205,000 a 400,000 h\*pg/ml.

35 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $C_{max}$  media de menos de 20,000 pg/ml.

40 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $AUC_{0-24}$  media de 410,000 a 800,000 h\*pg/ml.

45 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $C_{max}$  media de menos de 40,000 pg/ml.

50 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $AUC_{0-24}$  media de 615,000 a 1,200,000 h\*pg/ml.

55 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración

oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 36 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $C_{m\acute{a}x}$  media de menos de 60,000 pg/ml.

5 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 48 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $AUC_{0-24}$  media de 820,000 a 1,600,000 h\*pg/ml.

10 Una forma de dosificación osmótica de una vez al día de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración oral de la forma de dosificación, en donde la forma de dosificación osmótica que comprende una cantidad total de 48 mg de micropartículas de deutetrabenazina, puede proporcionar un perfil plasmático *in vivo* para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrodeutetrabenazina total en estado estacionario que incluye una  $C_{m\acute{a}x}$  media de menos de 80,000 pg/ml.

15 En una realización, la invención proporciona una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración de la forma de dosificación, en donde no más del 15 % de la formulación del fármaco se libera después de 2 horas cuando se prueba en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3,0 usando un aparato de disolución USP II.

20 En una realización, la invención proporciona una forma de dosificación osmótica una vez al día de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración de la forma de dosificación, en donde no más del 60 % de la formulación del fármaco se libera dentro de las 8 horas cuando se prueba en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3,0 usando un aparato de disolución USP II.

25 En algunas modalidades, la invención proporciona una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, en donde el tratamiento comprende la administración de la forma de dosificación, en donde no más del 15 % de la formulación del fármaco se libera después de 2 horas y en donde no más del 60 % de la formulación del fármaco se libera dentro de las 8 horas cuando se prueba en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3,0 usando un aparato de disolución USP II.

### 35 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para complementar la descripción anterior y para proporcionar una mejor comprensión de la materia descrita en la presente. No se debe considerar que estos ejemplos limitan el tema descrito. Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente son solo para fines ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán evidentes para los expertos en la técnica y deben incluirse dentro, y pueden realizarse sin apartarse del verdadero alcance de la descripción.

#### **Ejemplo 1 - Proceso de fabricación de comprimidos osmóticos, 24 mg de deutetrabenazina**

45 La FIG. 2a y la FIG. 2b proporcionan diagramas de flujo de los procesos de fabricación generales para formas de dosificación osmóticas de acuerdo con la presente descripción. Las Tablas 1-13, a continuación, proporcionan ejemplos no taxativos de los materiales y sus cantidades relativas utilizadas para producir las formas de dosificación descritas en la presente. El método de preparación fue el siguiente:

50 A: Procesamiento de materiales de la capa activa: la deutetrabenazina (micronizada) y el agente de liberación de control de la capa activa se pasaron a través de un tamiz de malla #30 y se combinaron con un aglutinante (previamente pasado a través de un tamiz de malla #20). La mezcla se introdujo en un granulador de alto cizallamiento y se mezcló en seco durante alrededor de 5 minutos. Mientras se mezclaba, se añadió antioxidante (pre disuelto en alcohol) a los polvos de mezcla para granular el material. La mezcla adicional continuó hasta que se alcanzó el punto final de granulación deseado. La granulación resultante se tamiza en húmedo para romper cualquier aglomerado de gran tamaño. El material se alimentó a un mezclador difusivo (mezclador en V) donde se mezcló durante alrededor de 15 minutos. El lubricante que se había pasado a través de un tamiz de malla #30 se añadió al material mezclado en el mezclador en V. El contenido se lubricó durante unos 5 minutos.

60 B: Compresión del núcleo del comprimido: los materiales de la capa activa se descargaron en una prensa de comprimidos giratoria bicapa. Los materiales de la capa de empuje (agente osmótico, agente de liberación de control de la capa de empuje y opcionalmente un aglutinante, un colorante y un lubricante) se combinaron y se alimentaron adicionalmente a la prensa de comprimidos giratoria bicapa. El núcleo de la tableta se comprimió.

65 C: Recubrimiento de sellado del núcleo del comprimido opcional: Se aplicó una capa de sellado del núcleo del comprimido que comprendía una solución aglutinante sobre el núcleo del comprimido.

## ES 2 975 960 T3

D: Capa semipermeable: La capa semipermeable que comprende una solución de acetato de celulosa y un agente formador de poros opcional se aplicó al núcleo del comprimido, o núcleo del comprimido sellado, usando un recubridor de bandeja.

5 E: Capa de sellado de capa semipermeable opcional: Se aplicó una capa de sellado de capa semipermeable que comprende una solución aglutinante sobre el comprimido que compromete la pared semipermeable.

F: Crear un medio de salida: se perforó un poro con láser a través de las capas en la capa activa.

10 Opcionalmente, se aplica un recubrimiento final de liberación inmediata que comprende deutetrabenazina, utilizando materiales similares y siguiendo los pasos de procesamiento detallados anteriormente para la capa activa.

**Tabla 1**

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 56,23         |
| Hipromelosa 2910   | 8,6           |
| Estearato de magnesio  | 0,87          |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 21,91         |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 3,16          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,23          |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 11,87         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 0,62          |
| Polietilenglicol 3350  | 0,62          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>251,11</b> |

15

**Tabla 2**

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,4           |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 56,23         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 8,6           |
| Estearato de magnesio  | 0,87          |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 21,91         |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 3,16          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,23          |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 18,09         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 0,95          |
| Polietilenglicol 3350  | 1,9           |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>260,34</b> |

Tabla 3

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,4           |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 71,73         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 16,1          |
| Estearato de magnesio  | 1             |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 27,94         |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 4,03          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,3           |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 21,38         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 2,37          |
| Polietilenglicol 3350  | 2,77          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>296</b>    |

Tabla 4

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,4           |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 80,23         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 16,92         |
| Estearato de magnesio  | 1,07          |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 48,86         |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 4,51          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,33          |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 23,82         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 2,64          |
| Polietilenglicol 3350  | 3,08          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>329,87</b> |

Tabla 5

| Componente                                 | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)             | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF                 | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF                | 0,4           |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80) | 123           |

ES 2 975 960 T3

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 82,29         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 22,15         |
| Estearato de magnesio  | 1,09          |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 49,66         |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 4,63          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,34          |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 24,47         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 2,72          |
| Polietilenglicol 3350  | 3,17          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>338,92</b> |

Tabla 6

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,4           |
| Simeticona 30 % Emulsión, USP                                      | 2             |
| Lactosa monohidrato  | 41            |
| Laurilsulfato de sodio, NF   | 12,7          |
| Bicarbonato de sodio   | 1             |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSRN80)                          | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 101,5         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 19,67         |
| Estearato de magnesio  | 1,4           |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 39,5          |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 11,7          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,4           |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 41            |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 4,56          |
| Polietilenglicol 3350  | 4,56          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>429,39</b> |

Tabla 7

| Componente                     | Cantidad (mg) |
|--------------------------------|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada) | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF     | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF    | 0,4           |
| Simeticona 30 % Emulsión, USP  | 2             |
| Lactosa monohidrato            | 41            |

ES 2 975 960 T3

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Laurilsulfato de sodio, NF   | 12,7          |
| Edetato disódico dihidrato   | 10            |
| Bicarbonato de sodio   | 1             |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSRN80)                          | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 71,7          |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 18,65         |
| Estearato de magnesio  | 1,2           |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 27,9          |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 10            |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,3           |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 43,46         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 4,83          |
| Polietilenglicol 3350  | 4,83          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>398</b>    |

Tabla 8

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,4           |
| Simeticona 30 % Emulsión, USP                                      | 2             |
| Lactosa monohidrato  | 41            |
| Laurilsulfato de sodio, NF   | 12,7          |
| Edetato disódico dihidrato   | 5             |
| Ácido ascórbico  | 5             |
| Bicarbonato de sodio   | 1             |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123           |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 71,7          |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 18,65         |
| Estearato de magnesio  | 1,2           |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 27,9          |
| Hidroxipropilcelulosa NF (Klucel® EXF)                             | 10            |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,3           |
| Acetato de celulosa, NF 398-10                                     | 43,46         |
| Acetato de celulosa, NF 320S                                       | 4,83          |
| Polietilenglicol 3350  | 4,83          |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>398</b>    |

Tabla 9

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1,00          |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,40          |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 123,00        |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 68,62         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 30,23         |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 30,23         |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,32          |
| Estearato de magnesio, NF  | 0,71          |
| Acetato de celulosa, NF (398-10)                                   | 23,8          |
| Acetato de celulosa, NF (CA 320S)                                  | 2,66          |
| Polietilenglicol 3350, NF  | 2,66          |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel® LF)                                 | 9,2           |
| Polisorbato 80 NF  | 4             |
| Opadry® II Gris 85F97586   | 9,6           |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| Alcohol, USP (Alcohol etílico prueba 190)                          | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>330,4</b>  |

Tabla 10

| Componente  | Cantidad (mg) |
|---|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                    | 24,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF  | 1             |
| Hidroxitolueno butilado, NF                                       | 0,4           |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox WSR N80)                         | 123,00        |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox WSR, polvo fino) | 71,7          |
| Methocel E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 25,13         |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                     | 27,9          |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                    | 0,3           |
| Estearato de magnesio, NF   | 1             |
| Acetato de celulosa, NF (398-10)                                  | 23,83         |
| Acetato de celulosa, NF (CA 320S)                                 | 2,66          |
| Polietilenglicol 3350, NF   | 2,66          |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)                                 | 8,83          |
| Polisorbato 80 NF   | 4             |
| Agua purificada, USP  | n.d.          |
| Acetona   | n.d.          |
| <b>Total</b>  | <b>316,4</b>  |

Tabla 11

| Componente                     | Cantidad (mg) |
|--------------------------------|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada) | 24,00         |

ES 2 975 960 T3

| Componente  | Cantidad (mg) |
|---|---------------|
| Hidroxianisol butilado, NF  | 0,5           |
| Hidroxitolueno butilado, NF                                       | 0,36          |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox WSR N80)                         | 123,4         |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox WSR, polvo fino) | 68,63         |
| Methocel E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 41,86         |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                     | 30,22         |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                    | 0,32          |
| Estearato de magnesio, NF   | 0,7           |
| Acetato de celulosa, NF (398-10)                                  | 27,03         |
| Acetato de celulosa, NF (CA 320S)                                 | 3,02          |
| Polietilenglicol 3350, NF   | 3,02          |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)                                 | 9,2           |
| Opadry® II Gris 85F97586  | 9,97          |
| Agua purificada, USP  | n.d.          |
| Acetona   | n.d.          |
| <b>Total</b>  | <b>342,2</b>  |

Tabla 12

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada)                                     | 12,00         |
| Hidroxianisol butilado, NF   | 1,00          |
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,40          |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 132,6         |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 68,63         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 30,25         |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 30,22         |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,32          |
| Estearato de magnesio, NF  | 0,72          |
| Acetato de celulosa, NF (398-10)                                   | 23,8          |
| Acetato de celulosa, NF (CA 320S)                                  | 2,66          |
| Polietilenglicol 3350, NF  | 2,66          |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel® LF)                                 | 9,2           |
| Polisorbato 80 NF  | 4             |
| Opadry® II Gris 85F97586   | 9,6           |
| Agua purificada, USP   | n.d.          |
| Acetona  | n.d.          |
| Alcohol, USP (Alcohol etílico prueba 190)                          | n.d.          |
| <b>Total</b>   | <b>328</b>    |

Tabla 13

| Componente                     | Cantidad (mg) |
|--------------------------------|---------------|
| Deutetrabenazina (micronizada) | 6,00          |
| Hidroxianisol butilado, NF     | 1,00          |

| Componente   | Cantidad (mg) |
|--|---------------|
| Hidroxitolueno butilado, NF  | 0,40          |
| Óxido de polietileno, NF (Polyox® WSR N80)                         | 137,4         |
| Óxido de polietileno, NF (FP) (coagulante Polyox® WSR, polvo fino) | 68,63         |
| Methocel® E5 Premium (Hipromelosa 2910, USP)                       | 30,25         |
| Cloruro de sodio, USP (polvo)                                      | 30,22         |
| FD&C Rojo No. 40 Laca de aluminio HT 38 %-42 %                     | 0,32          |
| Estearato de magnesio, NF  | 0,72          |
| Acetato de celulosa, NF (398-10)                                   | 23,8          |
| Acetato de celulosa, NF (CA 320S)                                  | 2,66          |
| Polietilenglicol 3350, NF  | 2,66          |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel® LF)                                 | 9,2           |
| Polisorbato 80 NF  | 4             |
| Opadry® II Gris 85F97586   | 9,6           |
| Agua purificada, USP   | n. d.         |
| Acetona  | n. d.         |
| Alcohol, USP (Alcohol etílico prueba 190)                          | n. d.         |
| <b>Total</b>   | <b>326,8</b>  |

### Ejemplo 2 - Evaluación de biodisponibilidad de dosis única

5 Las formas de dosificación osmóticas que contienen 24 mg de deutetrabenazina se produjeron como se describe en el Ejemplo 1 y se estudiaron en un estudio farmacocinético de dosis única.

10 El objetivo principal fue evaluar la biodisponibilidad comparativa (BA) de la deutetrabenazina y los metabolitos de  $\alpha$ - y  $\beta$ -dihidrotetrabenazina deuterados (deuHTBZ) después de una sola administración de 24 mg, una vez al día (q.d.) formulación osmótica (Prueba) en comparación con un solo comprimido de 12 mg de AUSTEDO® administrado dos veces, con 12 horas de diferencia (b.i.d.), en condiciones de ayuno.

15 Población del estudio y número de sujetos: El estudio incluyó sujetos sanos, hombres y mujeres, no fumadores, de 18 a 45 años de edad. Un total de 8 sujetos sanos (4 por secuencia) se inscribieron en este estudio.

Duración de la participación del sujeto: El estudio incluyó un periodo de selección de 4 semanas (periodo 1), un periodo de tratamiento abierto con la formulación de prueba (Test2A) y la formulación de referencia (R) (periodo 2), y una visita de seguimiento al menos 1 día después (periodo 3).

#### 20 Tratamientos:

Secuencia de tratamiento A:

25 Día 1 - administración de Test2A.

Días 2-3: al menos 6 horas de lavado de Test2A seguido de la administración de R.

Secuencia de tratamiento B:

30 Día 1 - administración de R

Días 2-3: al menos 6 horas de lavado de R, seguido de la administración de Test2A.

El objetivo principal se abordó utilizando los siguientes parámetros:

- 35
- concentración máxima observada (C<sub>máx</sub>)
  - área bajo la concentración plasmática-tiempo (AUC) desde el tiempo 0 hasta el momento de la última concentración plasmática medible (AUC<sub>0-t</sub>)

- AUC extrapolada al infinito (AUC0-∞)
- AUC desde el tiempo 0 hasta 24 horas después de la dosis (AUC0-24h)

5 **Análisis**

10 AUC0-t, AUC0-∞ y AUC0-24h se calcularon utilizando la regla trapezoidal. Los datos de Cmax, AUC0-t, AUC0-∞ y AUC0-24h se transformaron logarítmicamente de forma natural antes del análisis estadístico. Las comparaciones de Cmax, AUC0-t, AUC0-∞ y AUC0-24h entre tratamientos (T2A vs R) se llevaron a cabo utilizando un modelo de análisis paramétrico de varianza (ANOVA) separado con términos de efecto fijo para la secuencia, período, grupo de tratamiento y un efecto aleatorio del sujeto dentro de la secuencia. La diferencia entre la formulación de referencia (R) y la formulación de prueba (Test2A) se evaluó mediante la construcción de intervalos de confianza del 90 % para las relaciones Prueba/Referencia, con base en las medias de mínimos cuadrados del ANOVA para la C<sub>máx</sub>, AUC0-t, AUC0-∞ y AUC0-24h transformadas logarítmicamente. La diferencia de tratamiento y el intervalo de confianza del 90 % asociado estimado a partir del ANOVA en la escala logarítmica se retrotransformaron para obtener la relación estimada de las medias geométricas entre los grupos de tratamiento y el intervalo de confianza del 90 % para esta proporción.

20 La Figura 3a y la Figura 3b muestran los resultados del tratamiento con R en comparación con el tratamiento con Test2A (concentración media de deutetrabenzina frente al tiempo) escala directa y escala logarítmica, respectivamente. La Tabla 14, a continuación, proporciona los parámetros de pK especificados observados para la deutetrabenzina con respecto a Test2A en comparación con R.

**Tabla 14**

| Comparación        | parámetro pK               | Media geométrica LS |        | Proporción media geométrica de LS (Test2A/R) (%) | 90% C.I. de la relación media geométrica LS (Test2A/R) (%) |
|--------------------|----------------------------|---------------------|--------|--|--|
|                    |                            | Test2A              | R      |  |  |
| Test2A frente a. R | AUC 0-24h (h*pg/ml)        | 873,3               | 898,1  | 97,2   | (78,8, 119,9)  |
|                    | AUC Infinity Obs (h*pg/mL) | 1656                | 1433,7 | 115,5  | (94,6, 141,0)  |
|                    | AUC[0-t] (h*pg/ml)         | 1492,8              | 1287,4 | 115,9  | (94,2, 142,7)  |
|                    | Cono máx. (pg/ml)          | 97,7                | 137    | 71,3   | (55,0, 92,5)   |

25 La Figura 4a y la Figura 4b muestran los datos de metabolitos para el tratamiento usando R en comparación con la Prueba 2A (concentración media de deuHTBZ total frente al tiempo), escala directa y escala logarítmica, respectivamente.

30 La Tabla 15, a continuación, proporciona los parámetros de pK especificados observados para la deuHTBZ total para la Prueba 2A en comparación con R.

**Tabla 15**

| Comparación        | parámetro pK               | Media geométrica LS    |                   | Proporción media geométrica de LS (Test2A/R) (%) | 90 % C.I. de la proporción media geométrica LS (Test2A/R) (%) |
|--------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|--|---|
|                    |                            | Test2A (total deuHTBZ) | R (total deuHTBZ) |  |   |
| Test2A frente a. R | AUC 0-24h (h*pg/ml)        | 267927,4               | 326315,1          | 82,1   | (77,3, 87,3)  |
|                    | AUC Infinity Obs (h*pg/mL) | 466549,9               | 504708,5          | 92,4   | (86,0, 99,3)  |
|                    | AUC[0-t] (h*pg/ml)         | 457030,3               | 495271,0          | 92,3   | (85,9, 99,2)  |
|                    | Cono máx. (pg/ml)          | 14748,2                | 29180,0           | 50,5   | (47,0, 54,4)  |

Como se muestra en las Tablas 14 y 15, una dosis una vez al día de Test2A proporcionó concentraciones plasmáticas aceptables de deuHTBZ observadas para la referencia. Las formas de dosificación osmóticas descritas en la presente se administran una vez al día y proporcionan efectos de tratamiento aceptables a los de AUSTEDO® y tampoco tienen problemas de seguridad.

**Ejemplo 3 - Evaluación de biodisponibilidad de dosis múltiples**

La forma de dosificación osmótica que contiene 24 mg de deutetrabenazina se produjo como se describe en el Ejemplo 1 y se estudió en un estudio abierto, aleatorizado, de dosis múltiples, cruzado de 2 vías en voluntarios sanos.

El objetivo principal fue evaluar la bioequivalencia (BE) de la administración de Test2A, una vez al día (qd) en comparación con la administración bid de R, en condiciones de ayuno o alimentación.

El tratamiento incluyó 7 días de dosificación repetida de Test2A una vez al día frente a 7 días de dosificación repetida de R, BID.

Se utilizaron modelos calificados para predecir el estado estacionario, AUCt, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>av</sub> para las concentraciones de deutetrabenazina y deuHTBZ.

La Tabla 16, a continuación, proporciona resultados de simulación para parámetros pK de estado estacionario para deutetrabenazina con respecto a Test2A en comparación con R, así como parámetros pK para deuHTBZ total para el Test2A en comparación con R.

**Tabla 16**

| Análito          | Comparación        | Parámetro PK (Media)           | Test2A | R      | Proporción Test2A/R |
|------------------|--------------------|--------------------------------|--------|--------|---------------------|
| Deutetrabenazina | Test2A frente a. R | AUC <sub>0-24h</sub> [pg*h/ml] | 2390   | 1784   | 1,34                |
| Deutetrabenazina | Test2A frente a. R | C <sub>máx</sub> [pg/ml]       | 155    | 134    | 1,16                |
| Total deuHTBZ    | Test2A frente a. R | AUC <sub>0-24h</sub> [pg*h/ml] | 556826 | 519835 | 1,07                |
| Total deuHTBZ    | Test2A frente a. R | C <sub>máx</sub> [pg/ml]       | 28695  | 28485  | 1,01                |

La dosificación múltiple de Test2A tiene parámetros de pK comparables a los de R, en estado estacionario. Por lo tanto, se espera una respuesta de eficacia similar con la administración una vez al día, sin problemas de seguridad.

**Ejemplo 4: Estudio del efecto de los alimentos**

Las formas de dosificación osmóticas que contienen 24 mg de deutetrabenazina se producen como se describe en el Ejemplo 1 y se estudian en un estudio abierto, aleatorizado, cruzado de dos vías, para evaluar la biodisponibilidad comparativa de deutetrabenazina y deuHTBZ en la alimentación en comparación con el estado en ayunas, después de una administración única de 24 mg, una vez al día (qd) formulación osmótica.

El tratamiento incluye:

A - 24 mg, formulación osmótica una vez al día (qd) administrada como una dosis oral única con agua después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas.

B - 24 mg, formulación osmótica una vez al día (qd) administrada como una dosis oral única con agua, 30 minutos después del inicio del desayuno estandarizado alto en calorías y alto en grasas administrado después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas.

El sujeto recibirá tratamientos A / B con un periodo de lavado de al menos 6 días.

Se analizarán AUCt, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>av</sub> para deutetrabenazina y deuHTBZ.

**Resultados**

Las concentraciones plasmáticas similares de deutetrabenazina y de deuHTBZ, después de la administración única con o sin alimentos, muestran que la dosis osmótica puede administrarse independientemente de los alimentos.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación osmótica para la administración una vez al día de deutetrabenazina a un sujeto que lo necesite, que comprende:
- 5 a. un núcleo de comprimido que comprende una capa activa y una capa de empuje, en donde la capa activa comprende una cantidad de micropartículas de deutetrabenazina y un agente de liberación de control de la capa activa, y en donde la capa de empuje comprende un agente osmótico y un agente de liberación de control de la capa de empuje, y un recubrimiento de sellado de comprimido opcional en la superficie externa del núcleo de comprimido;
- 10 b. una capa semipermeable que rodea el núcleo del comprimido;
- c. un puerto que se extiende a través de la capa semipermeable hacia el núcleo del comprimido; y
- d. un recubrimiento de liberación inmediata opcional externo a la capa semipermeable que comprende una segunda cantidad de micropartículas de deutetrabenazina.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el agente de liberación controlada de la capa activa comprende un polímero que tiene una viscosidad de 50-150 mPa s o 55-90 mPa s; opcionalmente, donde el polímero del agente de liberación controlada de la capa activa comprende un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio de 100,000 daltons a 500,000 daltons en una cantidad de 60 % a 98 % en peso, basado en el peso total de la capa activa.
- 15 3. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa activa comprende además al menos uno de:
- 20 a. un antioxidante de capa activa presente en una cantidad de 0,001 % a 1 % en peso, basado en el peso total de la capa activa; y
- b. un aglutinante de capa activa presente en una cantidad de 2 % a 20 % en peso, basado en el peso total de la capa activa.
- 25 4. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente osmótico comprende una sal inorgánica, un carbohidrato o cualquier mezcla de los mismos; opcionalmente en donde el agente osmótico comprende una sal inorgánica seleccionada de sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de potasio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio o cualquier mezcla de estos y está presente en una cantidad de 5 % a 50 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.
- 30 5. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente de liberación controlada de la capa de empuje comprende un polímero que tiene una viscosidad de 5500-7500 mPa s y está presente en una cantidad de 50 % a 80 % en peso, basado en el peso total de la capa de empuje.
- 35 6. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción en peso del agente osmótico y el agente de liberación controlada de la capa de empuje en la capa de empuje es 1:2 - 1:3,5 o 1:2 - 1:2,5.
7. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de empuje comprende además al menos uno de:
- 40 a. un aglutinante de capa de empuje; y
- b. un excipiente farmacéuticamente aceptable
8. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa semipermeable comprende un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua o cualquier mezcla de los mismos; opcionalmente en donde la capa semipermeable comprende un polímero insoluble en agua seleccionado de acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, éteres de celulosa como etilcelulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucono, copolímeros de poli(vinilmetil) éter, poli(ortoésteres), poliacetales y poli(ácido glicólico) selectivamente permeable, derivados de poli(ácido láctico), polímero de acetato de celulosa o cualquier mezcla de los mismos en una cantidad de 80 % a 99,9 % en peso, basado en el peso de la capa semipermeable.
- 50 9. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa semipermeable comprende un agente formador de poros; opcionalmente donde el agente formador de poros comprende un azúcar soluble en agua, una sal soluble en agua, un disolvente soluble en agua, un polímero soluble en agua o cualquier mezcla de los mismos y está presente en la capa semipermeable en una cantidad de 0,1 % a 20 % en peso de la capa semipermeable.
- 55 10. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proporción en peso de la capa semipermeable y el núcleo del comprimido es 1:8-1:10.
- 60 11. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el puerto tiene un diámetro de 0,1 mm a 1 mm.
12. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un recubrimiento de sellado de capa semipermeable en la superficie externa de la capa semipermeable.
- 65

13. La forma de dosificación de la reivindicación 12, en donde cada uno del recubrimiento de sellado del núcleo del comprimido y el recubrimiento de sellado de la capa semipermeable comprende independientemente un aglutinante en una cantidad de hasta 20 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.
- 5 14. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el recubrimiento de liberación inmediata externo a la membrana semipermeable, el recubrimiento de liberación inmediata que comprende 0,1 % a 30 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación o 0,2 % a 5 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación o 0,3 % a 2 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación.
- 10 15. La forma de dosificación de la reivindicación 14, en donde la forma de dosificación comprende:
- a. una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina en donde el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,1 % a 0,5 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación, o
- 15 b. una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina en donde el recubrimiento de liberación inmediata comprende 0,5 % a 1 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación, o
- c. una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina en donde el recubrimiento de liberación inmediata comprende 1 % a 2 % en peso de micropartículas de deutetrabenazina, basado en el peso total de la forma de dosificación.
- 20 16. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la dosificación comprende de 6 mg a 48 mg de deutetrabenazina en forma de micropartículas de deutetrabenazina y en donde 70 %-80 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes en la forma de dosificación está presente dentro de la capa activa y donde 20 %-30 % de la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina presentes en la forma de dosificación, está presente dentro del recubrimiento de liberación inmediata; opcionalmente donde la forma de dosificación comprende:
- 25 a) una cantidad total de 6 mg de micropartículas de deutetrabenazina, en donde la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina es de 0,5 % a 3 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación, o
- b) una cantidad total de 12 mg de micropartículas de deutetrabenazina, en donde la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina es de 1 % a 5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación, o
- 30 c) una cantidad total de 24 mg de micropartículas de deutetrabenazina, en donde la cantidad total de micropartículas de deutetrabenazina es de 5 % a 10 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.
17. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las micropartículas de deutetrabenazina tienen un tamaño de partícula de 1  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, preferentemente con un  $D_{90}$  de 15  $\mu\text{m}$ , un  $D_{50}$  10  $\mu\text{m}$  y/o un  $D_{10}$  de 3  $\mu\text{m}$ , medido mediante dispersión de luz dinámica o estática de una dispersión acuosa de la composición de micropartículas.
- 35 18. Una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético; opcionalmente, en donde el trastorno del movimiento hiperkinético es corea, acatisia, discinesia, temblor, tic, corea asociada con la enfermedad de Huntington, discinesia tardía, un tic asociado con el síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa de la enfermedad de Parkinson o discinesia en parálisis cerebral.
- 40 19. Una forma de dosificación osmótica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el tratamiento comprende administrar la forma de dosificación, en donde: no más del 15 % de la formulación del fármaco se libera después de 2 horas cuando se analiza en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3.0 usando un aparato de disolución USP II; o no más del 60 % de la formulación del fármaco se libera después de 8 horas cuando se analiza en 500 ml de amortiguador de fosfato ácido a pH 3,0 usando un aparato de disolución USP II.
- 45

**FIG. 1**

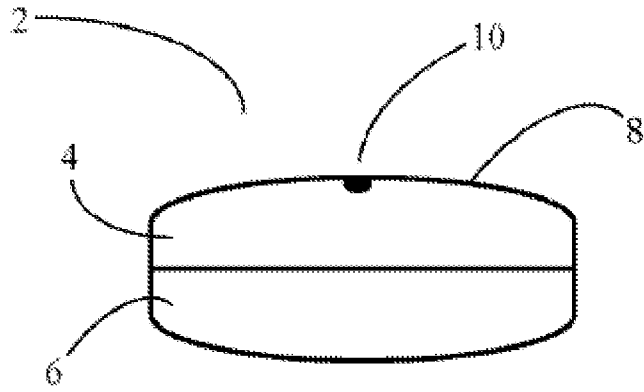
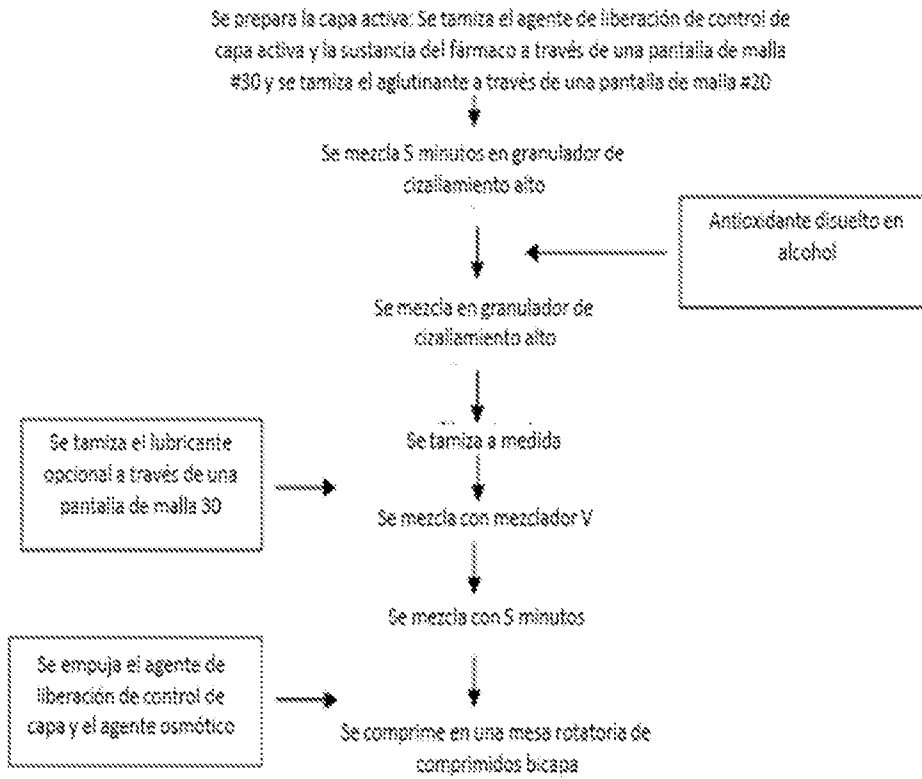


FIG. 2a



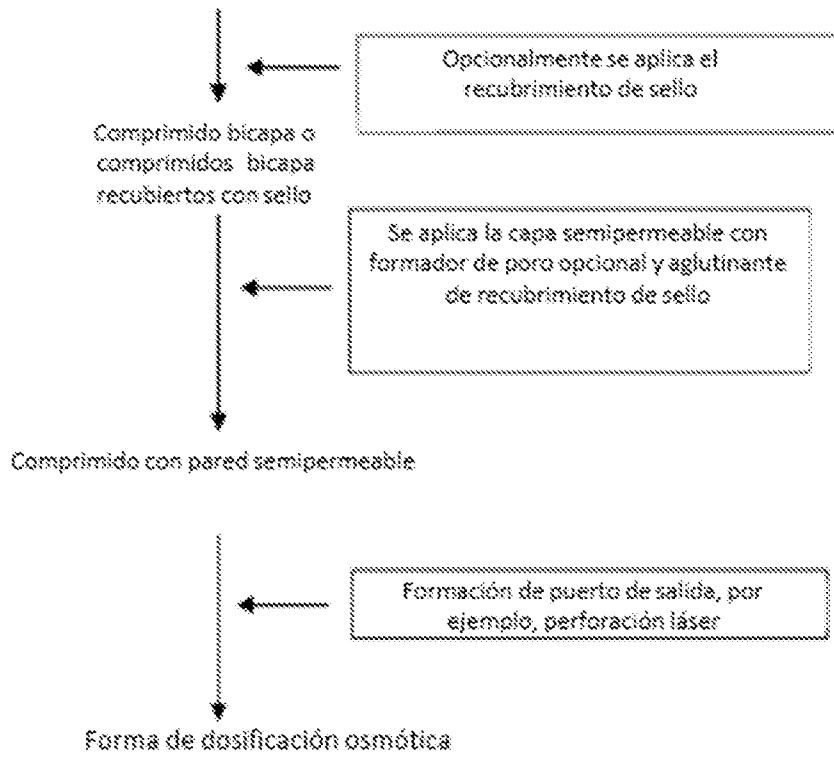


FIG. 2b

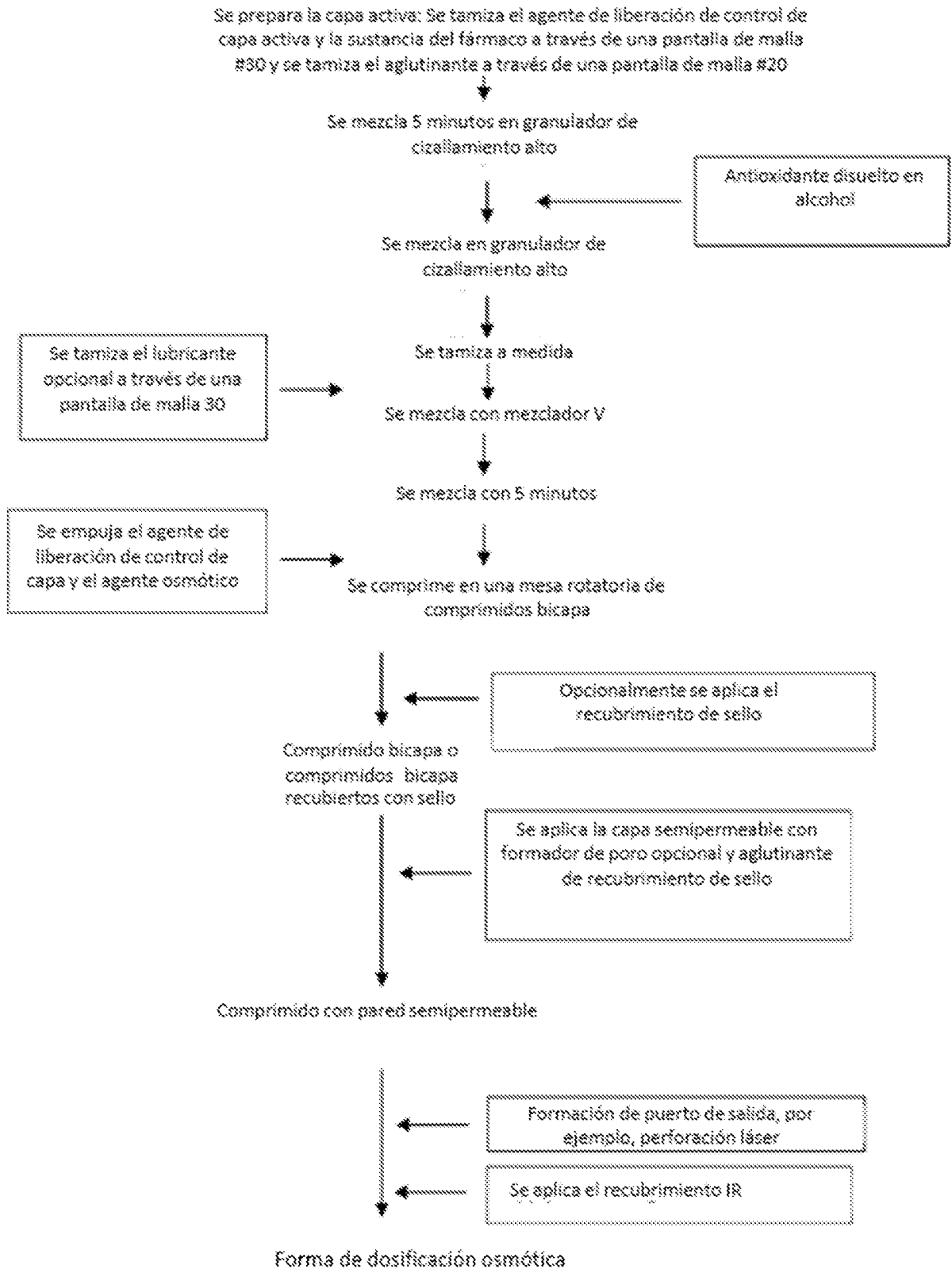


FIG. 3a

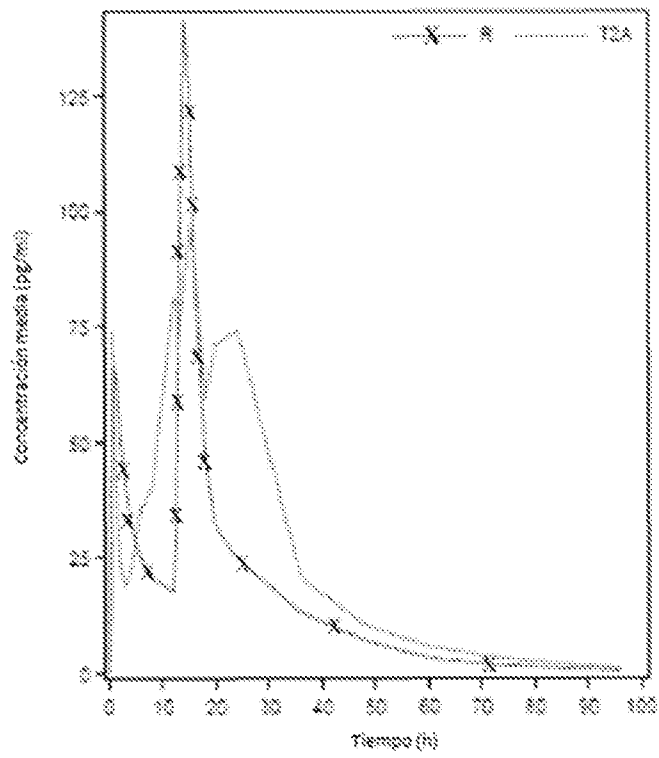


FIG. 3b

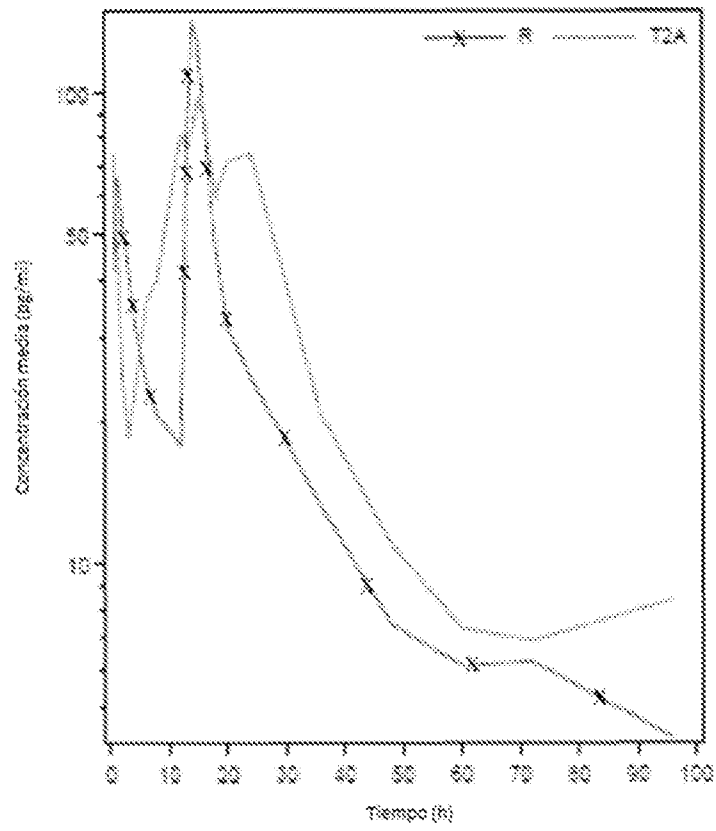


FIG. 4a

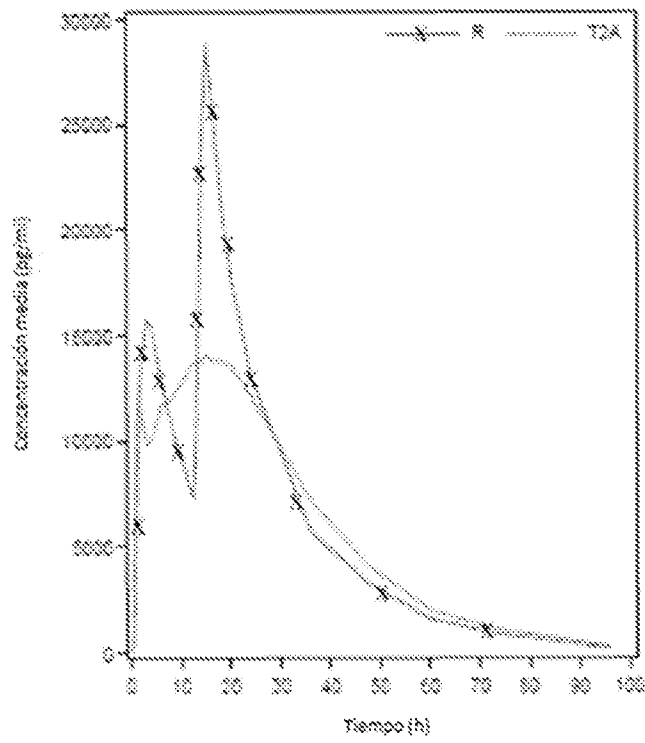


FIG. 4b

