

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 488**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2018** **PCT/US2018/036424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18231619**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2018** **E 18818900 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3638211**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación prolongada retardada**

30 Prioridad:

14.06.2017 US 201762519351 P

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

30.04.2024

73 Titular/es:

SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US

72 Inventor/es:

LAI, TSZ CHUNG;
LIPPOLD, ALEXANDER BRIAN;
WALKER, REBECCA SUE y
PARK, JAE HAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 967 488 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de liberación prolongada retardada

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere generalmente a composiciones farmacéuticas de acción prolongada que proporcionan efectos terapéuticos durante períodos de tiempo prolongados (es decir, 14-16 horas).

10 **Antecedentes de la invención**

Las formulaciones de liberación lenta de sales mixtas de anfetamina (p. ej., ADDERALL® XR) están indicadas para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Estas formulaciones de acción prolongada están diseñadas para proporcionar un efecto terapéutico de hasta 12 horas. Una parte de la población de pacientes tratados con estas formulaciones de liberación lenta, no obstante, requiere una dosis adicional de una forma de anfetamina de liberación inmediata y acción rápida para lograr un beneficio clínico más allá de las 12 horas. La dosis de liberación inmediata generalmente se toma de 8 a 10 horas después de la formulación inicial de liberación lenta. Para lograr un efecto terapéutico de acción más prolongada (14 a 16 horas) de la anfetamina en pacientes con TDAH mediante una dosis única de medicamento, un método previo descrito en la patente de EE. UU. N.º 8.846.100 utilizó un sistema de administración de fármacos de múltiples partículas que consiste en perlas de liberación inmediata, perlas de liberación pulsada retardada y perlas de liberación prolongada retardada. Las perlas de liberación inmediata y las perlas de liberación pulsada retardada son equivalentes a ADDERALL® XR, mientras que las perlas de liberación prolongada retardada prolongan el efecto terapéutico de 12 a 16 horas. De manera importante, las perlas de liberación prolongada retardada deben construirse con un recubrimiento de liberación prolongada superpuesto a un recubrimiento de liberación entérica retardada, y la secuencia de recubrimiento es fundamental para lograr el $T_{máx}$ (tardío) deseado para satisfacer las necesidades de efecto terapéutico durante más horas al día. Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones orales de sales de anfetamina, una vez al día, de acción prolongada, alternativas, que proporcionen un tratamiento eficaz del TDAH para pacientes con demandas diarias más largas (p. ej., 14 a 16 horas de vigilia).

El documento WO2007133203 también divulga una composición farmacéutica de anfetamina de acción prolongada, que incluye un componente de liberación inmediata, un componente de liberación pulsada retardada y un componente de liberación prolongada, y el documento WO0023055 divulga un sistema de administración de dosis pulsadas de múltiples unidades orales para sales de anfetamina.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 presenta los perfiles de liberación *in vitro* de la Formulación M y la Formulación S y una formulación de referencia. El pH del medio fue pH 1 de 0-2 horas, pH 6 de 2-3 horas y pH 7,2 de 3-11 horas.

40 **Sumario de la invención**

En el presente documento se divulga una composición farmacéutica que comprende (a) una pluralidad de perlas de liberación inmediata, comprendiendo cada perla de liberación inmediata al menos una sal de anfetamina y un aglutinante opcional formando una capa sobre o incorporado en un núcleo inerte, (b) una pluralidad de perlas de liberación retardada, comprendiendo cada perla de liberación retardada un núcleo de anfetamina y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, comprendiendo el núcleo de anfetamina al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte, y comprendiendo el recubrimiento de liberación retardada al menos un polímero entérico dependiente del pH que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo y un excipiente opcional; y (c) una pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada, comprendiendo cada perla de liberación prolongada retardada un núcleo de anfetamina, un recubrimiento de liberación prolongada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el recubrimiento de liberación prolongada, comprendiendo el núcleo de anfetamina al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte, comprendiendo el recubrimiento de liberación prolongada etilcelulosa, y comprendiendo el recubrimiento de liberación retardada al menos un polímero entérico dependiente del pH que es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo y un excipiente opcional, en donde la composición farmacéutica tiene un $T_{máx}$ de d-anfetamina de aproximadamente 7,9 horas a aproximadamente 8,8 horas después de la administración de una dosis de 30 mg de la composición farmacéutica a un sujeto humano en ayunas.

Se describen con más detalle a continuación otros aspectos e iteraciones de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas orales de acción prolongada que proporcionan efectos terapéuticos prolongados durante períodos de tiempo prolongados (es decir, 14-16 horas). El perfil de

liberación de fármaco multifásico se logra mediante la inclusión de múltiples componentes distintos en el sistema de administración de fármaco que están diseñados para liberar el fármaco en función del tiempo o del pH fisiológico en el tracto gastrointestinal.

5 (I) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA RETARDADA

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada retardada.

10 (a) Componentes de la composición

La composición farmacéutica de liberación prolongada retardada divulgada en el presente documento comprende un núcleo de anfetamina que comprende al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte, un recubrimiento de liberación prolongada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el recubrimiento de liberación prolongada.

15 (i) Núcleo de anfetamina

El núcleo de anfetamina comprende al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte.

En general, la sal de anfetamina puede ser sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato, sulfato de anfetamina, o combinaciones de los mismos. Se pueden incluir otras anfetaminas y sales de anfetamina en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, por ejemplo, otras sales de anfetamina como clorhidrato de anfetamina, bromuro de hidrógeno de anfetamina, etc., base de anfetamina, derivados químicos y quirales de los mismos, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, la sal de anfetamina comprende una mezcla de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de *d,l*-anfetamina monohidrato y sulfato de *d,l*-anfetamina. La cantidad de la al menos una sal de anfetamina puede variar y variará dependiendo de la dosis deseada de la composición farmacéutica. En general, la cantidad de la al menos una sal de anfetamina presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg.

El núcleo inerte puede ser una esfera de azúcar o una semilla/cuenta Non-pareil. El núcleo inerte puede estar compuesto de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, o combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el núcleo inerte puede comprender una mezcla de sacarosa y almidón de maíz. El núcleo inerte puede tener un diámetro en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1500 micrómetros. En algunas realizaciones, el diámetro del núcleo inerte puede variar de 100 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros, o de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros. En realizaciones específicas, el diámetro del núcleo inerte puede variar de aproximadamente 500 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros.

En algunas realizaciones, la al menos una sal de anfetamina puede aplicarse formando una capa sobre el núcleo inerte usando métodos de recubrimiento convencionales. La capa de anfetamina puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de la composición. En realizaciones específicas, los niveles de recubrimiento de la capa de anfetamina pueden ser aproximadamente 18 por ciento en peso de la composición. La capa de anfetamina puede comprender además un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o combinaciones de las mismas. En realizaciones específicas, la capa de anfetamina puede comprender además hidroxipropilcelulosa como aglutinante. La cantidad de aglutinante en la capa de anfetamina puede variar de aproximadamente 15 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de la capa de anfetamina. En algunas realizaciones, la capa de anfetamina puede comprender aproximadamente el 20 por ciento en peso de la capa de anfetamina.

En otras realizaciones, la al menos una sal de anfetamina se puede incorporar al núcleo inerte formando partículas de matriz a partir de una mezcla que comprende el material inerte y la al menos una sal de anfetamina. Incluso en otras realizaciones, la al menos una sal de anfetamina se puede incorporar al núcleo inerte sumergiendo el núcleo inerte en una solución que comprende la al menos una sal de anfetamina.

60 (ii) Recubrimiento de liberación prolongada

La composición farmacéutica de liberación prolongada retardada comprende un recubrimiento de liberación prolongada aplicado formando una capa sobre el núcleo de anfetamina. El recubrimiento de liberación prolongada comprende al menos un polímero de liberación prolongada cuya solubilidad es independiente del pH. En general, el polímero de liberación prolongada es un polímero insoluble en agua o poco soluble en agua.

El recubrimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa (disponible con los nombres comerciales SURELEASE® o ETHOCEL™).

La capa de recubrimiento de liberación prolongada puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 5 por ciento en peso a aproximadamente 8 por ciento en peso de la composición. En diversas realizaciones, el nivel de recubrimiento puede variar de aproximadamente 6 por ciento en peso a aproximadamente 7 por ciento en peso de la composición. En una realización, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación prolongada puede ser aproximadamente 6,5 por ciento en peso de la composición.

En general, la capa de recubrimiento de liberación prolongada rodea o encapsula completamente el núcleo de anfetamina.

(iii) Recubrimiento de liberación retardada

La composición farmacéutica de liberación prolongada retardada divulgada en el presente documento comprende además un recubrimiento de liberación retardada aplicado formando una capa sobre el recubrimiento de liberación prolongada. En general, el recubrimiento de liberación retardada comprende al menos un polímero entérico dependiente del pH.

El al menos un polímero entérico dependiente del pH es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo (disponible con el nombre comercial EUDRAGIT® FS 30 D). El copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo se disuelve a valores de pH superiores a 7,0.

La capa de recubrimiento de liberación retardada puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 30 por ciento en peso a aproximadamente 45 por ciento en peso de la composición. En determinadas realizaciones, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede variar de aproximadamente 35 por ciento en peso a aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición. En realizaciones específicas, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede ser aproximadamente 37,5 por ciento en peso de la composición.

La capa de recubrimiento de liberación retardada puede comprender además un excipiente. En algunas realizaciones, el excipiente puede ser silicato de magnesio o talco. El silicato de magnesio o talco puede funcionar como agente antiaglomerante, carga, lubricante o deslizante en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento.

En general, la capa de recubrimiento de liberación retardada rodea o encapsula completamente la capa de recubrimiento de liberación prolongada.

(v) Recubrimientos peliculares opcionales

En determinadas realizaciones, el núcleo de anfetamina, la capa de recubrimiento de liberación prolongada y/o la capa de recubrimiento de liberación retardada pueden recubrirse además con un recubrimiento pelicular opcional. El recubrimiento pelicular puede proporcionar protección contra la humedad, aspecto mejorado y/o mayor integridad mecánica. El recubrimiento pelicular no afecta a la velocidad de liberación de la al menos una sal de anfetamina.

Los recubrimientos peliculares son conocidos en la técnica, p. ej., algunos están comercializados con el nombre comercial OPADRY®. Normalmente, un recubrimiento pelicular comprende al menos un polímero hidrosoluble y al menos un plastificante. Los ejemplos no limitantes de polímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina y carragenano, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polímeros aniónicos y catiónicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de metacrilato y metacrilato de metilo, ftalato de acetato de polivinilo y goma laca. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, sin limitación, citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetil tri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El recubrimiento pelicular puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como agentes colorantes, cargas, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, tensioactivos, agentes antiadhesivos y/o agentes antiespumantes. Los ejemplos adecuados de estos agentes son bien conocidos en la técnica.

(b) Propiedades de la composición

La composición farmacéutica de liberación prolongada retardada divulgada en el presente documento presenta una liberación prolongada y dependiente del pH de la al menos una sal de anfetamina. La liberación dependiente del pH de la al menos una sal de anfetamina se produce a niveles de pH superiores a 7,0. Por lo tanto, no hay liberación de la al menos una sal de anfetamina hasta que la composición entra en el tracto gastrointestinal distal (es decir, yeyuno, íleon y colon) donde el pH varía de aproximadamente 7,0 a 8,5. Una vez iniciada la liberación, la al menos una sal de anfetamina se libera durante un período de aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 6 horas.

La composición farmacéutica de liberación prolongada retardada tiene un $T_{\text{máx}}$ de d-anfetamina de aproximadamente 7,9 horas a aproximadamente 8,8 horas después de la administración a un sujeto humano.

II. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE TRES PERLAS

Otro aspecto de la presente divulgación abarca una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de perlas de liberación inmediata, una pluralidad de perlas de liberación retardada y una pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada.

(a) Perlas de liberación inmediata

Cada una de la pluralidad de perlas de liberación inmediata comprende al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte.

En general, la sal de anfetamina puede ser sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato, sulfato de anfetamina, o combinaciones de los mismos. Se pueden incluir otras anfetaminas y sales de anfetamina en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, por ejemplo, otras sales de anfetamina como clorhidrato de anfetamina, bromuro de hidrógeno de anfetamina, etc., base de anfetamina, derivados químicos y quirales de los mismos, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, la sal de anfetamina comprende una mezcla de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de *d,l*-anfetamina monohidrato y sulfato de *d,l*-anfetamina.

El núcleo inerte puede ser una esfera de azúcar o una semilla/cuenta Non-pareil. El núcleo inerte puede estar compuesto de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, o combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el núcleo inerte puede comprender una mezcla de sacarosa y almidón de maíz. El núcleo inerte puede tener un diámetro en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1500 micrómetros. En algunas realizaciones, el diámetro del núcleo inerte puede variar de 100 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros, o de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros. En realizaciones específicas, el diámetro del núcleo inerte puede variar de aproximadamente 500 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros.

En algunas realizaciones, la al menos una sal de anfetamina puede aplicarse formando una capa sobre el núcleo inerte usando métodos de recubrimiento convencionales. La capa de anfetamina puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de la perla. En una realización, el nivel de recubrimiento de la capa de anfetamina puede ser aproximadamente 18 por ciento en peso de la perla. La capa de anfetamina puede comprender además un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de las mismas. En realizaciones específicas, la capa de anfetamina puede comprender además hidroxipropilcelulosa como aglutinante. La cantidad de aglutinante en la capa de anfetamina puede variar de aproximadamente 15 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de la capa de anfetamina. En algunas realizaciones, la capa de anfetamina puede comprender aproximadamente un 20 por ciento en peso del aglutinante.

En otras realizaciones, la al menos una sal de anfetamina se puede incorporar al núcleo inerte formando partículas a partir de una mezcla que comprende el material inerte y la al menos una sal de anfetamina. Incluso en otras realizaciones, la al menos una sal de anfetamina se puede incorporar al núcleo inerte sumergiendo el núcleo inerte en una solución que comprende la al menos una sal de anfetamina.

En algunas realizaciones, la capa de anfetamina puede recubrirse con un recubrimiento pelicular como se ha descrito anteriormente en la sección (I)(a)(iv).

(b) Perlas de liberación retardada

Cada una de la pluralidad de perlas de liberación retardada comprende un núcleo de anfetamina y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina.

(i) Núcleo de anfetamina

El núcleo de anfetamina comprende al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte. Dicho de otra manera, el núcleo de anfetamina es prácticamente una perla de liberación inmediata, que se ha descrito anteriormente en la sección (II)(a).

(ii) Recubrimiento de liberación retardada de perlas de liberación retardada

El recubrimiento de liberación retardada que se aplica formando una capa sobre el núcleo de anfetamina comprende al menos un polímero entérico dependiente del pH que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (comercializado con el nombre comercial EUDRAGIT® L 30 D-55). El copolímero de ácido metacrílico y acrilato de

etilo se disuelve a valores de pH superiores a 5,5.

La capa de recubrimiento de liberación retardada de las perlas de liberación retardada puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 35 por ciento en peso de la perla. En determinadas realizaciones, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede ser de aproximadamente 25 por ciento en peso a aproximadamente 30 por ciento en peso de la perla. En realizaciones específicas, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede ser aproximadamente 27 por ciento en peso de la perla.

La capa de recubrimiento de liberación retardada de las perlas de liberación retardada puede comprender además al menos un excipiente. En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada puede comprender además un plastificante. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, sin limitación, citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetil tri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. En otras realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada puede contener además silicato de magnesio o talco (que funciona como agente antiaglomerante, carga, lubricante o deslizante). En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada puede comprender además TEC y talco.

En general, la capa de recubrimiento de liberación retardada rodea o encapsula completamente el núcleo de anfetamina.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada puede recubrirse con un recubrimiento pelicular prácticamente como se ha descrito anteriormente en la sección (I)(a)(iv).

(c) Perlas de liberación prolongada retardada

Cada una de las perlas de liberación prolongada retardada comprende un núcleo de anfetamina, un recubrimiento de liberación prolongada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el recubrimiento de liberación prolongada.

(i) Núcleo de anfetamina

El núcleo de anfetamina comprende al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada en un núcleo inerte. Dicho de otra manera, el núcleo de anfetamina es prácticamente una perla de liberación inmediata, que se ha descrito anteriormente en la sección (II)(a).

(ii) Recubrimiento de liberación prolongada de perlas de liberación prolongada retardada

El recubrimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa (disponible con los nombres comerciales SURELEASE® o ETHOCEL™).

La capa de recubrimiento de liberación prolongada puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso de la perla. En diversas realizaciones, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación prolongada puede ser de aproximadamente 5 por ciento en peso a aproximadamente 9 por ciento en peso de la perla. En una realización, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación prolongada puede ser aproximadamente 6 por ciento en peso de la perla. En otra realización, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación prolongada puede ser aproximadamente 8 por ciento en peso de la perla.

En general, la capa de recubrimiento de liberación prolongada rodea o encapsula completamente el núcleo de anfetamina.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación prolongada puede recubrirse con un recubrimiento pelicular esencialmente como se ha descrito anteriormente en la sección (I)(a)(iv).

(iii) Recubrimiento de liberación retardada de perlas de liberación prolongada retardada

La capa exterior de las perlas de liberación prolongada retardada comprende un recubrimiento de liberación retardada, que comprende al menos un polímero entérico dependiente del pH. El al menos un polímero entérico dependiente del pH es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo (disponible con el nombre comercial EUDRAGIT® FS 30 D). El copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo se disuelve a valores de pH superiores a 7,0.

La capa de recubrimiento de liberación retardada puede estar presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 15 por ciento en peso a aproximadamente 30 por ciento en peso de la perla. En determinadas realizaciones, el nivel de recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede variar de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de la perla. En realizaciones específicas, el nivel de

recubrimiento del recubrimiento de liberación retardada puede ser aproximadamente 22 por ciento en peso de la perla.

La capa de recubrimiento de liberación retardada puede comprender además un excipiente. En algunas realizaciones, el excipiente puede ser silicato de magnesio o talco. El silicato de magnesio o talco puede funcionar como agente antiaglomerante, carga, lubricante o deslizante en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento.

En general, la capa de recubrimiento de liberación retardada rodea o encapsula completamente la capa de recubrimiento de liberación prolongada.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada puede recubrirse con un recubrimiento pelicular prácticamente como se ha descrito anteriormente en la sección (I)(a)(iv).

(d) Formas farmacéuticas

La pluralidad de perlas de liberación inmediata, la pluralidad de perlas de liberación retardada y la pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada se pueden formular en una variedad de formas farmacéuticas. En general, las formas farmacéuticas son para administración oral. En una realización, las pluralidades de perlas de liberación inmediata, las perlas de liberación retardada y las perlas de liberación prolongada retardada se pueden incorporar en una cápsula. La cubierta de la cápsula puede comprender gelatina, almidón hidrolizado, o un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa. En otras realizaciones, las pluralidades de perlas de liberación inmediata, las perlas de liberación retardada y las perlas de liberación prolongada retardada se pueden incorporar en un comprimido. El comprimido puede comprimirse, compactarse, moldearse o aplicarse formando una capa. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y se describen en los textos pertinentes, p. ej., en Gennaro, A. R., editor. "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21ª edición, 2006, Williams & Williams y en "Physician's Desk Reference", 66ª edición, 2014, PDR Staff.

En general, la dosis de la al menos una sal de anfetamina se distribuye igualmente entre las pluralidades de perlas de liberación inmediata, perlas de liberación retardada y perlas de liberación prolongada retardada. Es decir, cada una de las pluralidades de perlas de liberación inmediata, perlas de liberación retardada y perlas de liberación prolongada retardada comprenden 33,3% en peso de la al menos una sal de anfetamina.

(e) Propiedades farmacocinéticas

Las medidas de biodisponibilidad bien conocidas en la técnica incluyen el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC), la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo hasta la $C_{\text{máx}}$ (es decir, $T_{\text{máx}}$). Por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmac, 2006, citado anteriormente.

El AUC es una medida del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y es representativa de la cantidad de fármaco absorbido después de la administración de una dosis única de un fármaco.

$C_{\text{máx}}$ es la concentración plasmática máxima alcanzada después de la administración oral del fármaco. La administración de un fármaco por vía oral produce una $C_{\text{máx}}$, pero puede dar como resultado más de una "concentración plasmática máxima" o "pico de concentración plasmática" (por ejemplo, después de la administración de una formulación de dosis pulsada).

$T_{\text{máx}}$ es la cantidad de tiempo necesaria para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ después de la administración oral de un fármaco y está relacionada con la velocidad de absorción de un fármaco.

La semivida ($t_{1/2}$) es el período de tiempo necesario para que la concentración o cantidad de fármaco en el cuerpo se reduzca a la mitad.

La tasa de eliminación (K_{el}) es la fracción de fármaco que se elimina por unidad de tiempo.

La bioequivalencia es la ausencia de una tasa y un grado de absorción significativamente diferentes en la disponibilidad del principio activo cuando se administra a la misma dosis en condiciones similares. La bioequivalencia se puede medir mediante parámetros farmacocinéticos como, por ejemplo, AUC y $C_{\text{máx}}$.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede tener un $T_{\text{máx}}$ de d-anfetamina de aproximadamente 7,9 horas a aproximadamente 8,8 horas, una $C_{\text{máx}}$ de d-anfetamina de aproximadamente 41 ng/ml a aproximadamente 44 ng/ml, un AUC_{inf} de d-anfetamina de aproximadamente 884 ng · h/ml a aproximadamente 934 ng · h/ml después de la administración de una dosis de 30 mg de la composición farmacéutica a un sujeto humano en ayunas. La $t_{1/2}$ puede variar de aproximadamente 10,7 a aproximadamente 11,1 horas y la K_{el} (h^{-1}) puede variar de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,08.

(III) PROCESOS PARA PREPARAR LAS COMPOSICIONES

La composición farmacéutica divulgadas en el presente documento se pueden preparar usando procesos de recubrimiento estándar tales como, recubrimiento por pulverización, recubrimiento de Wurster, recubrimiento en lecho fluidizado y similares). Puede encontrar orientación adicional, por ejemplo, en K. Masters, Spray Drying Handbook, 4ª edición, Halsted Press, 1985.

Definiciones

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) realización/realizaciones preferida(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" pretenden significar que hay uno o más elementos. Las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n" y "que tiene/n" están previstas para ser inclusivas y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados.

El término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad dada, se entiende que abarca desviaciones de más o menos cinco por ciento.

La expresión "polímero entérico" se usa en el presente documento para representar un polímero, cuya solubilidad depende del pH de tal manera que generalmente previene la liberación del fármaco en el estómago pero permite la liberación del fármaco en algún momento después de que la formulación se haya vaciado del estómago.

La expresión "polímero de liberación prolongada" se refiere a un polímero cuya solubilidad es independiente del pH.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se han incluido para demostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas que, según el descubrimiento de los inventores, funcionan bien en la práctica de la invención. Los expertos en la materia, no obstante, a la luz de la presente divulgación, deberían apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, por lo tanto, todo lo expuesto debe interpretarse como ilustrativo y no en sentido limitativo.

Ejemplo 1: Formulación de tres perlas

Se prepararon dos formulaciones (media, M y lenta, L) de una composición de tres perlas que comprende perlas de liberación inmediata (IR), perlas de liberación retardada o prolongada (ER) y perlas de liberación prolongada retardada (DSR). Los componentes de cada formulación se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

| Tabla 1. Componentes de las composiciones de tres perlas | | | |
|---|---|-----------------------|-----------------------|
| Perla | Componente | % (p/p) | |
| | | Formulación M (Media) | Formulación L (Lenta) |
| Perlas IR | Esferas de azúcar 30/35 | 87,50 | 87,50 |
| | Sulfato de anfetamina | 2,50 | 2,50 |
| | Aspartato de anfetamina | 2,50 | 2,50 |
| | Sulfato de dextroanfetamina | 2,50 | 2,50 |
| | Sacarato de dextroanfetamina | 2,50 | 2,50 |
| | Klucel EF | 2,50 | 2,50 |
| | Total | 100,00 | 100,00 |
| Perlas ER | Perlas IR | 62,50 | 62,50 |
| | Eudragit L 30 D-55 | 26,79 | 26,79 |
| | TEC | 2,68 | 2,68 |
| | Talco | 8,04 | 8,04 |
| | Total | 100,00 | 100,00 |
| Perlas DSR | Perlas IR | 60,06 | 58,48 |
| | 1 ^{er} Recubrimiento - Surelease E-7-19040 | 6,61 | 8,19 |
| | 2 ^o Recubrimiento - Eudragit FS 30 D | 22,23 | 22,23 |
| | 2 ^o Recubrimiento - Talco | 11,10 | 11,10 |
| | Total | 100,00 | 100,00 |

Se prepararon dispersiones de recubrimiento mezclando los componentes apropiados en un disolvente adecuado y las dispersiones se pulverizaron en las perlas apropiadas.

Ejemplo 2: Liberación in vitro

La liberación de anfetamina de cada una de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 1 se midió usando un ensayo de liberación *in vitro* y se comparó con el de una formulación de referencia (es decir, Adderall® XR). La liberación se midió a pH 1,0 durante las horas 0-2, pH 6,0 durante las horas 2-3 y pH 7,2 durante las horas 3-11 del ensayo. Los perfiles de disolución se presentan en la FIG. 1.

Ejemplo 3: Estudio farmacocinético

Se realizó un estudio farmacocinético en humanos en ayunas para comparar los perfiles farmacocinéticos de cápsulas de 30 mg de concentración que comprenden las Formulaciones M, L y una de referencia (es decir, Adderall® XR + IR anfetamina). Los resultados se presentan en las Tablas 2 y 3.

| Tabla 2. Comparaciones de parámetros FC plasmáticos para d-anfetamina | | | | | | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|----------------|------------|----------------|
| Parámetro FC | Formulación M | | Formulación L | | Referencia | |
| | Relación % (M/Ref) | IC 90 % | Relación % (L/Ref) | IC 90 % | Relación % | IC 90 % |
| C _{máx} (ng/ml) | 116,9 | (111,8, 122,2) | 111,8 | (107,4, 116,9) | 101,0 | (96,9, 105,3) |
| AUC _{inf} (ng · h/ml) | 104,7 | (100,5, 109,2) | 102,3 | (98,2, 106,6) | 104,4 | (100,3, 108,7) |

| Tabla 3. Comparaciones de parámetros FC plasmáticos para d-anfetamina | | | |
|--|---------------|---------------|---------------------------------|
| Parámetro FC | Formulación M | Formulación L | Resultados SHP465 normalizados* |
| T _{máx} (h) | 7,9 | 8,8 | 7 |
| C _{máx} (ng/ml) | 43,7 | 41,6 | 43,4 |
| AUC _{inf} (ng · h/ml) | 933,6 | 884,9 | 953,7 |
| t _{1/2} (h) | 11,1 | 10,7 | 10,9 |
| k _{el} (h ⁻¹) | 0,06 | 0,07 | 0,07 |

* Los resultados de SHP se normalizaron a partir de los resultados de FC de 50 mg de concentración en la patente de EE.UU. 8.846.100.

Se observaron perfiles farmacocinéticos perfectamente comparables entre la referencia y las Formulaciones M y L preparadas usando la secuencia de recubrimiento como se describe en el presente documento. Los IC del 90 % de todos los parámetros farmacocinéticos están dentro de los límites del 80-125 %, demostrando bioequivalencia con la referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 una pluralidad de perlas de liberación inmediata, comprendiendo cada perla de liberación inmediata al menos una sal de anfetamina y un aglutinante opcional formando una capa sobre o incorporado en un núcleo inerte; una pluralidad de perlas de liberación retardada, comprendiendo cada perla de liberación retardada un núcleo de anfetamina y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, comprendiendo el núcleo de anfetamina al menos una sal de anfetamina formando una capa sobre o incorporada
- 10 en un núcleo inerte, y comprendiendo el recubrimiento de liberación retardada al menos un polímero entérico dependiente del pH que es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo y un excipiente opcional; y una pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada, comprendiendo cada perla de liberación prolongada retardada un núcleo de anfetamina, un recubrimiento de liberación prolongada formando una capa sobre el núcleo de anfetamina, y un recubrimiento de liberación retardada formando una capa sobre el recubrimiento de liberación prolongada, comprendiendo el núcleo de anfetamina al menos una sal de anfetamina formando una
- 15 capa sobre o incorporada en un núcleo inerte, comprendiendo el recubrimiento de liberación prolongada etilcelulosa, y comprendiendo el recubrimiento de liberación retardada al menos un polímero entérico dependiente del pH que es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo y un excipiente opcional;
- 20 en donde la composición farmacéutica tiene un $T_{\text{máx}}$ de d-anfetamina de 7,9 horas a 8,8 horas después de la administración de una dosis de 30 mg de la composición farmacéutica a un sujeto humano en ayunas.
- 25 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la al menos una sal de anfetamina es sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato, sulfato de anfetamina, o mezclas de los mismos, y la al menos una sal de anfetamina está presente en una cantidad de 12,5 mg a 75 mg.
- 30 3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el recubrimiento de liberación retardada de la pluralidad de perlas de liberación retardada está presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 35 por ciento en peso de las perlas.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el recubrimiento de liberación prolongada de la pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada está presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 4 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso de las perlas.
- 35 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el recubrimiento de liberación retardada de la pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada está presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 15 por ciento en peso a aproximadamente 30 por ciento en peso de las perlas.
- 40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento de liberación retardada de la pluralidad de perlas de liberación retardada está presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 25 por ciento en peso a aproximadamente 30 por ciento en peso de las perlas, el recubrimiento de liberación prolongada de la pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada está presente a un nivel de recubrimiento de aproximadamente 5 por ciento en peso a aproximadamente 9 por ciento en peso de las perlas, y en donde el recubrimiento de liberación retardada de la pluralidad de perlas de liberación prolongada retardada está presente a
- 45 un nivel de recubrimiento de aproximadamente 20 por ciento en peso a aproximadamente 25 por ciento en peso de las perlas.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica tiene una $C_{\text{máx}}$ de d-anfetamina de aproximadamente 41 ng/ml a aproximadamente 44 ng/ml, y un AUC_{inf} de d-anfetamina de aproximadamente 884 ng • h/ml a aproximadamente 934 ng • h/ml después de la administración de una dosis de 30 mg de la composición farmacéutica a un sujeto humano en ayunas.
- 50 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde las pluralidades de perlas de liberación inmediata, perlas de liberación retardada y perlas de liberación prolongada retardada se incorporan en una cápsula.
- 55 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde las pluralidades de perlas de liberación inmediata, perlas de liberación retardada y perlas de liberación prolongada retardada se incorporan en un comprimido.
- 60 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde cada una de las pluralidades de perlas de liberación inmediata, perlas de liberación retardada y perlas de liberación prolongada retardada comprenden 33,3% en peso de la al menos una sal de anfetamina.
- 65 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

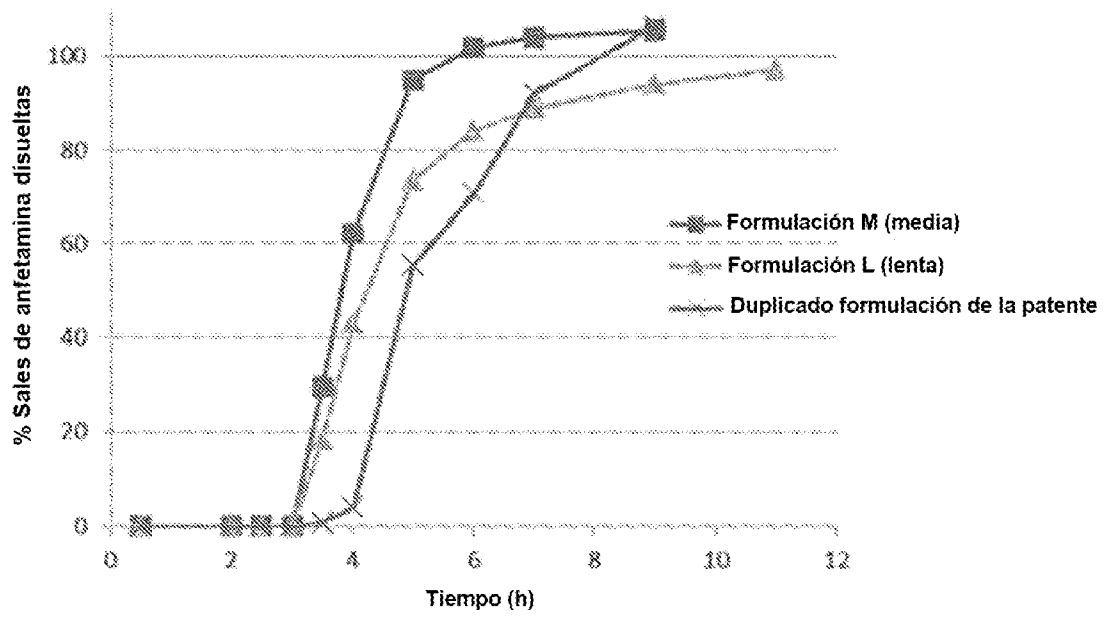


FIG. 1