

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 929 192**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61P 25/26 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2019 E 19386059 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2022 EP 3845215**

(54) Título: **Disoluciones orales que comprenden sales de lisdexanfetamina**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2022

(73) Titular/es:

LABOMED PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.
(100.0%)
Ioannou Metaxa 84
19441 Koropi, Attica, GR

(72) Inventor/es:

LIOLIOS, GEORGIOS y
PSARRAKIS, IOANNIS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 929 192 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

Disoluciones orales que comprenden sales de lisdexanfetamina

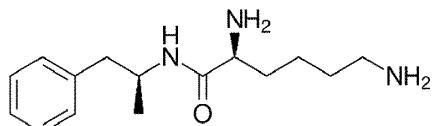
Campo de la invención

La presente invención se refiere a disoluciones farmacéuticas orales que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina.

Antecedentes de la invención

La lisdexanfetamina o L-lisina-d-anfetamina (LDX; anteriormente NRP-104), dimetanosulfonato de (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-metil-2-feniletil]hexanamida) se describió por primera vez en el documento US7105486.

La lisdexanfetamina tiene la siguiente estructura.



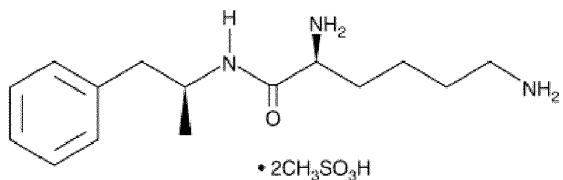
10

La lisdexanfetamina, vendida bajo las marcas Elvanse® (DK, GB, SE), Tyvense® (IE), Venvanse® (BR), Vyvanse® (EE. UU., CA), entre otros, es un medicamento que se usa para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en personas mayores de seis años, así como para el trastorno por atracón de moderado a grave en adultos.

15 La lisdexanfetamina es un profármaco de la dexanfetamina y contiene D-anfetamina unida covalentemente al aminoácido esencial L-lisina. Carece de propiedades estimulantes, pero se hidroliza en la pared intestinal para liberar d-anfetamina. Como es un material inactivo, no puede tomarse por vía nasal, intravenosa o de cualquier otra forma para lograr un efecto estimulante ilícito. Además, la hidrólisis metabólica del profármaco requiere algo de tiempo y, como tal, la formulación tiene un elemento incorporado de liberación controlada a pesar de que el producto puede contener solo excipientes empleados en formas de dosificación de liberación inmediata. El producto puede liberar dexanfetamina durante un período de unas 8 horas, por lo que es útil para tratar el TDAH en poblaciones pediátricas (de 6 a 12 años), pero su duración no se considera suficiente para tratar poblaciones de adolescentes y adultos en los que el período de actividad diaria es mucho más largo.

20 Actualmente, la lisdexanfetamina está disponible comercialmente solo en 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 70 cápsulas duras o comprimidos masticables. Cada cápsula o comprimido masticable contiene 10, 20, 30, 40, 50, 60 ó 70 mg de dimesilato 25 de lisdexanfetamina, equivalentes a 5,8 mg, 11,6 mg, 17,3 mg, 23,1 mg, 28,9 mg o 34,7 mg de lisdexanfetamina, respectivamente.

El dimesilato de lisdexanfetamina tiene la siguiente estructura.



30 Aunque las formas farmacéuticas sólidas orales, como las cápsulas, son muy populares por razones que se deben principalmente a la facilidad de manejo, para ciertos usuarios (por ejemplo, niños) estas formas no son necesariamente una opción conveniente, especialmente debido a la dificultad para tragárlas. Esta falta de conveniencia da como resultado una alta incidencia de incumplimiento y terapia ineficaz.

35 Además, el Folleto de información para el paciente (PIL) de Vyvanse® & Elvanse® divulga un esquema de dosificación para niños mayores de 6 años según el cual la dosis debe individualizarse de acuerdo con las necesidades terapéuticas y la respuesta del paciente, mientras que es necesario un ajuste cuidadoso de la dosis al inicio del tratamiento con Vyvanse® o Elvanse®. El concepto de conjuntos de tratamiento personalizados como formas farmacéuticas de requisitos previos, como disoluciones orales, que permiten el fraccionamiento de dosis.

40 De acuerdo con el documento WO 2006/121552, la lisdexanfetamina se puede formular alternativamente como una disolución acuosa o una composición estéril. Las composiciones en estos casos se pueden almacenar en forma líofilizada y se pueden asociar con un agente estabilizador tal como un carbohidrato. Para usarla, la composición se puede utilizar en una disolución acuosa que contiene sales, por ejemplo, NaCl, detergentes como dodecilsulfato de sodio (SDS) y otros componentes. Además, según este documento de patente, la lisdexanfetamina se puede formular como una dispersión líquida para administración oral, por ejemplo, como un jarabe, una emulsión o una suspensión. Sin embargo, no se describen composiciones a base de líquidos específicas en el documento WO 2006/121552.

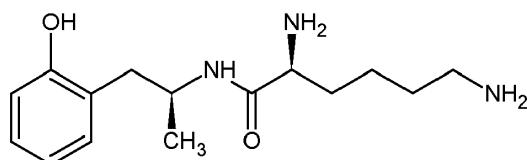
Hay una serie de desafíos que rodean el desarrollo de formulaciones a base de líquidos tales como la estabilidad y la solubilidad que no se elaboran adecuadamente en la técnica anterior. De hecho, los agentes farmacéuticos activos en forma líquida son más susceptibles a la inestabilidad química y física que en estado sólido. Además de la solubilidad, el agente farmacéutico activo necesita ser física y químicamente estable en la disolución oral. Trazas de impurezas de agentes farmacéuticos activos o excipientes y el pH de la disolución pueden causar la degradación del agente farmacéutico activo y esto puede provocar un aumento de la inestabilidad cuando la disolución se introduce constantemente en la atmósfera.

Aunque las sales de adición de ácido de lisdexanfetamina, como el dimesilato de lisdexanfetamina y el hidrocloruro de lisdexanfetamina, son muy solubles en agua, el deseo de desarrollar una disolución oral de una sal de lisdexanfetamina se complica por el hecho de que la molécula se degrada significativamente en condiciones básicas (alcalinas) y oxidativas.

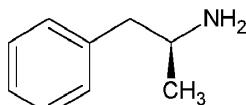
Según Carlos G. et. al., "Assessment of lisdexanfetamine dimesylate stability and identification of its degradation product by NMR spectroscopy" ("Evaluación de la estabilidad del dimesilato de lisdexanfetamina e identificación de su producto de degradación mediante espectroscopía de RMN") Drug Dev Ind Pharm, enero 2019, aunque el dimesilato de lisdexanfetamina se degrada tanto en condiciones ácidas como alcalinas, es más susceptible a la hidrólisis en condiciones alcalinas.

Según Shenghua G. et. al., "Identification, characterization and quantification of process-related and degradation impurities in lisdexanfetamine dimesylate: identification of two new compounds" ("Identificación, caracterización y cuantificación de impurezas relacionadas con el proceso y la degradación en dimesilato de lisdexanfetamina: identificación de dos nuevos compuestos"), Molecules, diciembre 2018; 23(12): 3125, la lisdexanfetamina puede producir al menos Imp-A, Imp-B o Imp-C en condiciones alcalinas, mientras que en condiciones oxidativas se produce al menos Imp-M.

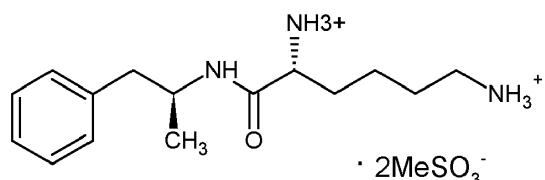
A continuación, se muestran las principales impurezas de degradación conocidas de la lisdexanfetamina.



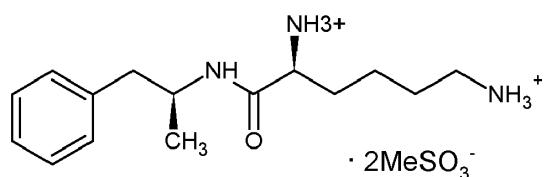
25 Imp-M, (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-methyl-2-hydroxyphenyl]hexanamide (degradación oxidativa)



Imp-A, dextroanfetamina (degradación alcalina)

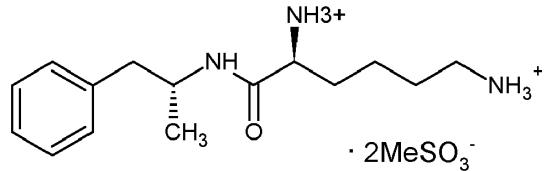


Imp-C, dimesilato de D-lisdexanfetamina (degradación alcalina)



30

Imp-B, dimesilato de lisdexanfetamina (degradación alcalina)



Dimesilato de D-Lys-L-anfetamina (enantiómero)

Técnicamente, el mayor desafío es el desarrollo de formulaciones a base de líquido, utilizando excipientes estabilizadores con baja toxicidad en las concentraciones más bajas posibles sin comprometer la estabilidad de las formulaciones. En otras palabras, las bajas concentraciones de excipientes estabilizantes pueden contribuir a reducir el potencial de efectos toxicológicos, pero pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de estabilidad fisicoquímica.

La presente invención supera los problemas de la técnica anterior y proporciona una disolución farmacéutica oral, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina, que presenta una excelente estabilidad y una vida prolongada.

10 Resumen de la invención

La presente invención proporciona una disolución farmacéutica oral fisicoquímicamente estable que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina.

La disolución farmacéutica oral según la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en un glicol, un poliol y una mezcla de los mismos, en donde el pH de la disolución es de 6.0 a 8.5.

La disolución farmacéutica oral según la invención presenta una excelente estabilidad fisicoquímica.

La presente invención tiene la ventaja de que proporciona una disolución farmacéutica oral estable de una sal de lisdexanfetamina farmacéuticamente aceptable, al inhibir la hidrólisis y la oxidación que normalmente se producen después de un almacenamiento prolongado.

Además de eso, las disoluciones orales de la presente invención proporcionan la mejor alternativa respecto a las formas de dosificación de cápsulas o comprimidos masticables convencionales. Además de lograr un mejor cumplimiento por parte del paciente, las disoluciones orales de la presente invención ofrecen ventajas únicas, como una biodisponibilidad más reproducible y una opción de un régimen de dosificación flexible basado en el peso corporal o el área de la superficie corporal.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una disolución farmacéutica oral estable que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina en asociación con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.

El término "estable" como se usa aquí, se refiere tanto a la estabilidad física como química, en la que no se forma más del 1,0 % de impurezas de degradación totales en almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante un período de cuatro semanas.

De acuerdo con David W. Goodman, "Lisdexamfetamine dimesylate. The first prodrug stimulant" ("Dimesilato de lisdexanfetamina. El primer profármaco estimulante"), Psychiatry (Edgmont). 2007 Ag.; 4(8): 39-45, el perfil de solubilidad del pH del dimesilato de lisdexanfetamina en disoluciones acuosas tamponadas saturadas (pH 1-13) se determinó mediante un ensayo de cromatografía líquida de alta presión que fue específico para el dimesilato de lisdexanfetamina. Se demostró que el dimesilato de lisdexanfetamina es altamente soluble dentro de un rango de pH fisiológicamente relevante (pH 1-8). Su perfil de solubilidad no se vio afectado por el pH de la disolución, y el aumento del pH de 8 a 13 tuvo como resultado reducciones modestas en la solubilidad del dimesilato de lisdexanfetamina.

Aunque las sales de adición de ácido de lisdexanfetamina, como el dimesilato de lisdexanfetamina, son muy solubles en agua, el deseo de desarrollar una disolución oral de una sal de lisdexanfetamina se complica por el hecho de que la molécula se degrada significativamente en condiciones alcalinas y oxidativas.

Inesperadamente, se ha descubierto que la inclusión de antioxidantes comunes como el metabisulfito de sodio y el hidroxianisol butilado en disoluciones orales que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina en realidad no impidió la descomposición del agente activo después del almacenamiento.

Además de eso, la inclusión de ciertos aditivos comúnmente utilizados como estabilizadores en disoluciones orales acuosas, como α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas y γ -ciclodextrinas, en realidad no mejoró la estabilidad de las sales de lisdexanfetamina. Lo mismo se aplica a la inclusión de tensioactivos / estabilizadores de uso común, como el éster de oleato de sorbitán y el monooleato de polioxetilensorbitán, que tampoco mejoraron la estabilidad de las sales de lisdexanfetamina.

Por otro lado, ahora se ha comprobado que, aunque las sales farmacéuticamente aceptables de lisdexanfetamina son altamente solubles en el rango de pH de 1 a 13, lo que significa que no es necesario agregar un codisolvente, su estabilidad fisicoquímica en disoluciones acuosas mejora sorprendentemente por la adición de ciertos codisolventes no acuosos tales como un glicol o un poliol o una mezcla de los mismos. Además, se ha encontrado que la adición de

tal codisolvente conduce a una disolución estable y homogénea de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina, no solo alrededor de un pH neutro, sino también en un pH alcalino. Este hallazgo es inesperado ya que no se aplica a otros codisolventes, comúnmente utilizados en disoluciones orales. Por ejemplo, la adición de éter monoetílico de dietilenglicol o macrogol (15)-hidroxiestearato no mejora la estabilidad de las sales de lisdexanfetamina en una disolución acuosa.

La disolución farmacéutica oral según la invención comprende una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en un glicol, un poliol y una mezcla de los mismos, en donde el pH de la disolución es de 6.0 a 8.5.

10 Como se usa a lo largo de esta descripción y reivindicaciones, un "glicol" puede ser propilenglicol, polietilenglicol o cualquier otro producto de polialquilenglicol farmacéuticamente aceptable, como los conocidos en la técnica como la serie "PEG", o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular, es decir, polietilenglicoles líquidos con un peso molecular medio inferior a 600. Más preferiblemente, el glicol es polietilenglicol con un peso molecular medio inferior a 600. Este glicol proporciona la ventaja adicional de enmascarar el sabor amargo de las sales farmacéuticamente aceptables de lisdexanfetamina.

15 Como se usa a lo largo de esta descripción y reivindicaciones, el término "poliol" (alcohol polihidroxilado) se refiere a excipientes farmacéuticos que contienen múltiples grupos hidroxilo. Aunque el término "poliol" incluye azúcares alcoholes, no incluye azúcares, es decir, carbohidratos, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, fructosa y galactosa. Los polioles se utilizan generalmente como edulcorantes y agentes de carga. Se encuentran naturalmente en los 20 alimentos y provienen de productos vegetales como frutas y bayas. Ejemplos típicos de polioles adecuados según la invención son azúcares alcoholes tales como maltitol, glicerol, sorbitol, xilitol, eritritol, isomaltol y lactitol, así como alcohol polivinílico. Algunos de estos polioles, como los azúcares alcoholes, imparten un sabor dulce a la disolución general y actúan como conservantes. Preferiblemente, el poliol se selecciona del grupo que consiste en maltitol, glicerol, manitol, sorbitol y xilitol. Más preferiblemente, el poliol es maltitol. El maltitol enmascara sustancialmente el 25 sabor amargo de las sales farmacéuticamente aceptables de lisdexanfetamina como resultado de su sabor dulce y, además, no es cariogénico. El maltitol se utiliza como edulcorante bajo en calorías, se absorbe lentamente y presenta un bajo efecto sobre la glucosa en sangre, lo que lo hace más adecuado para las personas. No es metabolizado por las bacterias orales, por lo que no promueve la caries dental. Tiene una ventaja adicional en el sentido de que es menos probable que ocurra la cristalización.

30 En la disolución farmacéutica oral se puede utilizar cualquier sistema farmacéuticamente aceptable que actúe como tampón en la región de pH de la invención. Los agentes amortiguadores pueden incluir, pero no se limitan a, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, monohidrato de ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, ácido acético, acetato de sodio, fosfato ácido de sodio, fosfato diácido de sodio, fosfato ácido de calcio, fosfato diácido de calcio o mezclas de los mismos.

35 La disolución farmacéutica oral según la invención puede comprender cualquier sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina tal como 2-hidroxietanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 3-hidroxi-2-naftoato, 3-fenilpropionato, acetato, adipato, alginato, amsonato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, edetato de calcio, alcanforato, sulfonato de alcanfor, camsilato, carbonato, citrato, clavulariato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, 40 finnarato, gluceptato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexafluorofosfato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroyoduro, hidroxinaftoato, yoduro, isotonato, lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfonato, malato, maleato, mandelato, mesillato, metanosulfonato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, naftilato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, pectinato, persulfato, fosfato, 45 fosfatidifosfato, pícrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, sacarato, salicilato, sales de esteárate, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietioduro, undecanoato y valerato, y similares. Preferentemente, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende dimesilato de lisdexanfetamina o hidrocloruro de lisdexanfetamina. Más preferentemente, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende dimesilato de lisdexanfetamina.

50 Preferentemente, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende de 1 mg/ml a 40 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina. Más preferiblemente, la disolución comprende de 5 mg/ml a 30 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina. Aún más preferiblemente, la disolución comprende de 10 mg/ml a 20 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina.

55 Preferentemente, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende de 5 mg/ml a 30 mg/ml de dimesilato de lisdexanfetamina.

Más preferentemente, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende de 10 mg/ml a 20 mg/ml de dimesilato de lisdexanfetamina.

Preferentemente, la concentración total del codisolvente en la disolución farmacéutica oral según la invención es de 5

a 300 mg/ml. Más preferiblemente, la concentración total del codisolvente es de 50 mg/ml a 250 mg/ml. Aún más preferiblemente, la concentración total del codisolvente es de 100 mg/ml a 200 mg/ml.

Preferiblemente, el pH de la disolución es de 6,5 a 8,0.

Según una realización preferida, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende de 1 mg/ml a 40 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina, y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en un glicol, un poliol y una mezcla de los mismos, en la que la concentración total del codisolvente es de 5 mg/ml a 300 mg/ml, en la que el pH de la disolución es de 6,0 a 8,5.

Según una realización más preferida, la disolución farmacéutica oral según la invención comprende de 1 mg/ml a 40 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina, y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en maltitol, glicerol, manitol, sorbitol, xilitol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular y una mezcla de los mismos, en donde la concentración total del codisolvente es de 5 mg/ml a 300 mg/ml, en donde el pH de la disolución es de 6,0 a 8,5.

Preferiblemente, la disolución farmacéutica oral según la invención está libre de cualquier antioxidante, tal como metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido etilendiaminotetraacético, ácido ascórbico, α -tocoferol y galato de propilo.

La disolución farmacéutica oral según la invención también puede contener opcionalmente excipientes adicionales comúnmente utilizados en la preparación de composiciones líquidas orales, tales como conservantes antimicrobianos, agentes de ajuste de la viscosidad, edulcorantes y agentes saborizantes.

Los conservantes antimicrobianos pueden incluir, entre otros, benzoato de sodio, ácido benzoico, ácido bórico, ácido sórbico y sus sales, alcohol bencílico, ácidos parahidroxibenzoicos y sus ésteres alquílicos, parahidroxibenzoatos de metilo, etilo y propilo y sus sales o mezclas.

Los edulcorantes pueden incluir, entre otros, sacaralosa, aspartamo, acesulfame-K, taumatina, mogroside, sacarina y sus sales, ciclamato de sodio, glucosa, sacarosa, lactosa, fructosa, eritritol, glicirrícina, glicirrínato monosódico, glicirrínato monoamónico, dextrosa o mezclas de los mismos.

Los agentes aromatizantes utilizados en la disolución farmacéutica oral según la invención pueden incluir, entre otros, aromas de frutas como naranja, plátano, fresa, cereza, cereza silvestre, limón y similares y otros aromas, como cardamomo, anís, menta, vainillina, goma de mascar o mezclas de los mismos.

La disolución farmacéutica oral según la invención se suministra preferiblemente como una preparación multidosis. Cada dosis de un envase multidosis, como frascos de vidrio ámbar tipo III de 50 o 100 ml sellados con tapones de rosca a prueba de niños y de manipulación, puede administrarse mediante un dispositivo adecuado para medir el volumen prescrito. El dispositivo suele ser una cuchara o una taza para volúmenes de 5 ml o múltiplos de los mismos, o una jeringa oral para otros volúmenes.

La disolución farmacéutica oral de la presente invención se puede preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica y utilizando equipos de fabricación regulares.

Por ejemplo, se puede preparar usando el siguiente proceso:

Se pesan el principio activo y los excipientes. Se añade agua purificada a un recipiente. La sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina y el codisolvente se disuelven sucesivamente en agua purificada con agitación. Se añade una disolución tampón de pH, preparada en un recipiente diferente, con agitación continua hasta que se disuelve completamente la sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina. También se añade conservante, si está presente, con agitación continua hasta la disolución completa. El sabor y los excipientes restantes, si están presentes, se agregan sucesivamente con agitación continua, hasta la disolución completa. El pH de la disolución se ajusta con una cantidad de la disolución tampón al valor deseado. Finalmente, se ajusta el volumen con agua purificada.

La disolución final se filtra opcionalmente sobre un filtro de 10 μm , y se envasa preferiblemente en recipientes que protegen de la luz, como botellas de vidrio ámbar tipo III de 50 o 100 ml selladas con tapones de rosca a prueba de manipulaciones, a prueba de niños.

Ejemplos

Ejemplo 1

El propósito de este experimento fue evaluar la influencia de los antioxidantes comunes en la estabilidad de las disoluciones de dimesilato de lisdexanfetamina.

Estas composiciones de dimesilato de lisdexanfetamina se prepararon de la siguiente manera:

5 El 80 % de la cantidad de agua purificada se transfirió al recipiente principal con agitación magnética. Se añadieron lentamente las cantidades de ácido cítrico y citrato de sodio hasta su completa disolución. La cantidad de dimesilato de lisdexanfetamina se añadió lentamente en el recipiente principal con agitación hasta su disolución completa. Se midió el valor de pH de la disolución y se ajustó, si era necesario, al valor óptimo. Se añadió agua purificada hasta completar el tamaño final del lote.

10 Se aplicaron condiciones de temperatura (40 °C) y humedad relativa (75 %) como las de almacenamiento durante un período de cuatro semanas. La cuantificación del dimesilato de lisdexanfetamina y sus impurezas, en las composiciones preparadas, se realizó mediante HPLC.

10 Tabla 1: Composiciones

Función	Componente	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3
	mg/ml			
API	Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10
Antioxidante	Metabisulfito de sodio	-	1	-
	BHA	-	-	0.5
Agente tamponante	Ácido cítrico monohidrato	2.0	2.0	2.0
	Dihidrato de Citrato de sodio	0.9	0.9	0.9
Agente de ajuste de pH	Ácido cítrico (10 % p/v) / Citrato de sodio (10 % p/v)	c. s. para pH 6.5	c. s. para pH 6.5	c. s. para pH 6.5
Disolvente	AP	c. s. para 1 ml		

Tabla 2: Resultados de estabilidad

	Parámetro	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3
T=0	pH	6.46	6.40	6.45
	Ensayo	n / a	97.3 %	98.6 %
	Impurezas	No detectado	RRT 0,46: 0,02 %	No detectado
			RRT 0,66: 0,01 %	
			RRT 0,94: 0,05 %	
			RRT 0,96: 0,03 %	
	Impurezas totales	No detectado	0.11 %	No detectado
40 °C / 75 % 4 semanas	pH	6.46	6.30	6.40
	Ensayo	n / a	95.0 %	95.8 %
	Impurezas		Dxtroamfet: 0,02 %	Dxtroamfet: 0,02 %
			D-Ldxamfet: 0,05 %	D-Ldxamfet: 0,05 %
		Dxtroamfet: 0,02 %	RRT 0,44: 0,04 %	RRT 0,44: 0,04 %
		D-Ldxamfet: 0,04 %	RRT 0,45: 0,10 %	RRT 0,45: 0,11 %
		RRT 0,44: 0,04 %	RRT 0,47: 0,07 %	RRT 0,47: 0,06 %
		RRT 0,45: 0,08 %	RRT 0,49: 0,02 %	RRT 0,49: 0,02 %
		RRT 0,47: 0,07 %	RRT 0,64: 0,01 %	RRT 0,64: 0,01 %
		RRT 0,69: 0,04 %	RRT 0,69: 0,04 %	RRT 0,69: 0,05 %
		RRT 0,70: 0,07 %	RRT 0,70: 0,07 %	RRT 0,70: 0,06 %
		RRT 0,72: 0,13 %	RRT 0,72: 0,12 %	RRT 0,72: 0,11 %
		RRT 0,83: 0,01 %	RRT 0,73: 0,01 %	RRT 0,73: 0,02 %
		RRT 0,94: 0,22 %	RRT 0,75: 0,01 %	RRT 0,94: 0,33 %
		RRT 0,97: 0,19 %	RRT 0,83: 0,01 %	RRT 0,97: 0,18 %
		RRT 1,08: 0,04 %	RRT 0,94: 0,33 %	RRT 1,08: 0,04 %

		RRT 1,09: 0,01 %	RRT 0,97: 0,18 %	RRT 1,09: 0,01 %
		RRT 1,14: 0,05 %	RRT 1,08: 0,04 %	RRT 1,14: 0,02 %
			RRT 1,09: 0,01 %	
			RRT 1,14: 0,05 %	
	Impurezas totales	1.01 %	1.18 %	1.13 %
Dxtroamfet: Dextroanfetamina D-Ldxamfet: D-Lisdexanfetamina				

Sorprendentemente, se encontró que la adición de antioxidantes no evitaba la descomposición del agente activo después del almacenamiento. En cambio, la descomposición fue muy significativa. Además, la inclusión de 200 mg/ml de éter monometílico de dietilenglicol en las composiciones de la Tabla 1 no mejoró la estabilidad del agente activo.

Ejemplo 2

- 5 El propósito de este experimento fue evaluar la influencia del pH entre 2.5 y 5.5 sobre la estabilidad de disoluciones de dimesilato de lisdexanfetamina, cuando se utiliza maltitol como codisolvente.

Estas composiciones se prepararon de la siguiente manera:

- 10 El 80 % de la cantidad de agua purificada se transfirió al recipiente principal con agitación magnética. Las cantidades de ácido cítrico y citrato de sodio se añadieron lentamente con agitación hasta su completa disolución. En el recipiente principal se añadió lentamente la cantidad de dimesilato de lisdexanfetamina y maltitol con agitación hasta su completa disolución. Se midió el valor de pH de la disolución y se ajustó, si era necesario, al valor óptimo. Se añadió agua purificada hasta conseguir el tamaño final del lote.

- 15 Se aplicaron condiciones de temperatura (40 °C) y humedad relativa (75 %) como las de almacenamiento durante un período de cuatro semanas. La cuantificación del dimesilato de lisdexanfetamina y sus impurezas, en las composiciones preparadas, se realizó mediante HPLC.

Tabla 2a: Composiciones

Función	Componente	Prueba 1' (pH~2,5)	Prueba 2' (pH~3,5)	Prueba 3' (pH~4,5)	Prueba 4' (pH~5,5)
mg/ml					
Codisolvente	Maltitol	100	100	100	100
API	Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10	10
Agente tamponante	Ácido cítrico monohidrato	3.0	2.0	1.0	0.8
	Dihidrato de Citrato de sodio	0.1	0.9	1.2	3.0
Agente de ajuste de pH	Ácido cítrico (10 % p/v) / Citrato de sodio (10 % p/v)	c. s. para pH 2.5	c. s. para pH 3.5	c. s. para pH 4.5	c. s. para pH 5.5
Disolvente	AP	c. s. para 1 ml			

Tabla 2b: Resultados del estudio de estabilidad

	Parámetro	Prueba 1' (pH~2,5)	Prueba 2' (pH~3,5)	Prueba 3' (pH~4,5)	Prueba 4' (pH~5,5)
T=0	pH	2.8	3.7	4.7	5.7
	Ensayo	101.1 %	97.0 %	96.7 %	103.8 %
	Impurezas	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
	Impurezas totales	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
40 °C / 75 % 2 semanas	pH	2.8	3.7	4.7	5.7
	Ensayo	NA	NA	NA	NA
	Dxtroamfet:	0.14 %	0.39 %	0.28 %	0.03 %
	RRT 0,68:	0.18 %	0.68 %	0.84 %	0.26 %

40 °C / 75 % 4 semanas	RRT 0,72:	0.35 %	1.2 %	1.4 %	0.41 %
	RRT 0,75:	No detectado	0.06 %	0.09 %	0.05 %
	Impurezas totales	0.67 %	2.3 %	2.6 %	0.75 %
	pH	2.8	3.7	4.7	5.7
	Ensayo	100.4 %	95.7 %	94.3 %	102.1 %
	Dxtroamfet:	0.34 %	0.93 %	0.73 %	0.06 %
	RRT 0,68:	0.36 %	1.2 %	1.5 %	0.57 %
	RRT 0,72:	0.46 %	1.6 %	2.4 %	0.79 %
Dxtroamfet: Dextroanfetamina					

A partir de este estudio, se concluye que incluso en presencia de maltitol como codisolvente, el control del pH es fundamental para la estabilidad del dimesilato de lisdexanfetamina y que los valores de pH de hasta 5,5 no proporcionan la estabilidad deseada del dimesilato de lisdexanfetamina.

Ejemplo 3

- 5 El propósito de este experimento fue también evaluar la influencia del pH entre 6 y 8.5 sobre la estabilidad de las disoluciones de dimesilato de lisdexanfetamina, cuando se utiliza maltitol como codisolvente.

Estas disoluciones de dimesilato de lisdexanfetamina se prepararon como se describe en el ejemplo 2.

- 10 Se aplicaron condiciones de temperatura (40 °C) y humedad relativa (75 %) como las de almacenamiento durante un período de cuatro semanas. La cuantificación del dimesilato de lisdexanfetamina y sus impurezas, en las composiciones preparadas, se realizó mediante HPLC.

Tabla 3a: Composiciones

Función	Componente	Prueba 5' (pH~6.0)	Prueba 6' (pH~6.5)	Prueba 7' (pH~6.5)
	mg/ml			
API	Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10
Codisolvente	Maltitol	100	100	100
Agente de ajuste de pH	Ácido cítrico (10 % p/v) / Citrato de sodio (10 % p/v)	c. s. para pH 6.0	c. s. para pH 6.5	-
	Fosfato de hidrógeno disódico (10 % p/v) / Fosfato de dihidrógeno de sodio (10 % p/v)	-	-	c. s. para pH 6.5
Disolvente	Agua purificada	c. s. para 1 ml		

Tabla 3b: Composiciones

Función	Componente	Prueba 8' (pH~7.0)	Prueba 9' (pH~7.5)	Prueba 10' (pH~8.5)
API	Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10
Codisolvente	Maltitol	100	100	100
Agente de ajuste de pH	Fosfato de hidrógeno disódico (10 % p/v) / Fosfato de dihidrógeno de sodio (10 % p/v)	-	-	-
		c. s. para pH 7.0	c. s. para pH 7.5	c. s. para pH 8.5
Disolvente	Agua purificada	c. s. para 1 ml		

Tabla 3c: Resultados de estabilidad

	Parámetro	Prueba 5' (pH~6.0)	Prueba 6' (pH~6.5)	Prueba 7' (pH~6.5)
T=0	pH	5.98	6.46	6.46
	Ensayo	102.3 %	104.3 %	97.4 %
	Impurezas	No detectado	No detectado	No detectado
	Impurezas totales	No detectado	No detectado	No detectado
40 °C / 75 % 4 semanas	pH	5.94	6.45	6.46
	Ensayo	101.2 %	104.8 %	97.9 %
	Impurezas	D-Ldxamfet: 0,03 %		
		RRT 0,70: 0,13 %	RRT 0,70: 0,03 %	D-Ldxamfet: 0,06 %
		RRT 0,72: 0,21 %	RRT 0,72: 0,05 %	
		RRT 0,75: 0,02 %		
	Impurezas totales	0.39 %	0.08 %	0.06 %

Tabla 3d: Resultados de estabilidad

	Parámetro	Prueba 8' (pH~7.0)	Prueba 9' (pH~7.5)	Prueba 10' (pH~8.5)
T=0	pH	6.95	7.46	8.56
	Ensayo	100.8 %	99.6 %	99.3 %
	Impurezas	ND	RRT 0,46: 0,01 %	RRT 0,46: 0,02 %
	Impurezas totales	ND	0.01 %	0.02 %
40 °C / 75 % 4 semanas	pH	6.94	7.46	8.48
	Ensayo	101.3 %	100.5 %	99.0 %
	Impurezas	D-Ldxamfet: 0,11 %		Dxtroamfet: 0,01 %
			Dxtroamfet: 0,01 %	D-Ldxamfet: 0,18 %
			D-Ldxamfet: 0,16 %	RRT 0,72: 0,01 %
				RRT 0,75: 0,02 %
	Impurezas totales	0.11 %	0.17 %	0.22 %

5 De este estudio, se concluye sorprendentemente que en presencia de maltitol como codisolvente, la estabilidad del dimesilato de lisdexanfetamina aumenta significativamente cuando el pH de la disolución es al menos 6. Además, se logra una excelente estabilidad del dimesilato de lisdexanfetamina incluso en condiciones alcalinas.

Ejemplo 4

Composiciones líquidas preferidas de dimesilato de lisdexanfetamina.

10 Estas composiciones de dimesilato de lisdexanfetamina se prepararon de la siguiente manera:

Se añadió agua purificada a un recipiente. El dimesilato de lisdexanfetamina y el o los codisolventes se disolvieron sucesivamente en agua purificada con agitación. Se añadió una disolución tampón de pH, preparada en un recipiente diferente, con agitación continua hasta que se disolvió completamente el dimesilato de lisdexanfetamina. También se añadió conservante con agitación continua hasta su completa disolución. A continuación, se añadió el aroma con agitación continua, hasta su completa disolución. El pH de la disolución se ajustó con una cantidad de la disolución tampón hasta el valor deseado. Finalmente, se ajustó el volumen con agua purificada.

Se aplicaron condiciones de temperatura (40 °C) y humedad relativa (75 %) como las de almacenamiento durante un período de cuatro semanas. La cuantificación del dimesilato de lisdexanfetamina y sus impurezas, en las composiciones preparadas, se realizó mediante HPLC.

Tabla 4a: composiciones preferidas según la presente invención

	Composición I	Composición II	Composición III
Ingrediente activo	mg/ml		
Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10
Excipientes	mg/ml		
Maltitol	50	-	-
Propilenglicol	-	200	-
PEG-400	-	-	100
Benzonato de sodio	0.1	0.1	0.1
Sabor menta	0.5	0.5	0.5
Agua purificada	c. s. 1ml	c. s. 1ml	c. s. 1ml
Disolución tampón de fosfato	pH: 6.5	pH: 6.5	pH: 6.5

Tabla 4b: composiciones preferidas según la presente invención

	Composición IV	Composición V	Composición VI
Ingrediente activo	mg/ml		
Dimesilato de lisdexanfetamina	10	10	10
Excipientes	mg/ml		
Glicerol	100	-	-
Sorbitol	-	100	-
Xilitol	-	100	150
Benzonato de sodio	0.1	0.1	0.1
Sabor menta	0.5	0.5	0.5
Agua purificada	c. s. 1ml	c. s. 1ml	c. s. 1ml
Disolución tampón de fosfato	pH: 6.5	pH: 6.5	pH: 6.5

Tabla 4c: Resultados de estabilidad

	Parámetro	Composición I	Composición II	Composición III
T=0	pH	6.48	6.46	6.46
	Ensayo	102.3 %	101.3 %	99.9 %
	Impurezas	ND	ND	ND
	Impurezas totales	ND	ND	ND
40 °C / 75 % 4 semanas	pH	6.46	6.45	6.46
	Ensayo	101.2 %	100.8 %	99.6 %
	Impurezas	D-Ldxamfet: 0,03 %		D-Ldxamfet: 0,06 %
		RRT 0,70: 0,13 %	RRT 0,70: 0,03 %	
		RRT 0,72: 0,11 %	RRT 0,72: 0,05 %	
		RRT 0,75: 0,02 %		
	Impurezas totales	0.29 %	0.08 %	0.06 %

Tabla 4d: Resultados de estabilidad

	Parámetro	Composición IV	Composición V	Composición VI
T=0	pH	6.48	6.46	6.46
	Ensayo	100.3 %	100.9 %	99.8 %
	Impurezas	ND	ND	ND
	Impurezas totales	ND	ND	ND
40 °C / 75 % 4 semanas	pH	6.46	6.45	6.46
	Ensayo	99.2 %	100.3 %	99.6 %
	Impurezas	D-Ldxamfet: 0,03 %	D-Ldxamfet: 0,03 %	Dxtroamfet: 0,02 %
		RRT 0,72: 0,09 %	RRT 0,72: 0,08 %	D-Ldxamfet: 0,06 %
		RRT 0,75: 0,12 %	RRT 0,75: 0,04 %	RRT 0,72: 0,09 %
				RRT 0,75: 0,06 %
				RRT 0,79: 0,05 %
	Impurezas totales	0.24 %	0.15 %	0.28 %

Dxtroamfet: Dextroanfetamina

D-Ldxamfet: D-Lisdexanfetamina

REIVINDICACIONES

1. Disolución farmacéutica oral que comprende desde 1 mg/ml hasta 40 mg/ml de una sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón y un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en un glicol, un poliol y una mezcla de los mismos, en la que el pH de la disolución es de 6,0 a 8,5.
- 5 2. Disolución farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que la disolución está libre de cualquier antioxidante.
3. Disolución farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que la disolución está libre de un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido etilendiaminotetraacético, ácido ascórbico, α -tocoferol y galato de propilo.
- 10 4. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en maltitol, glicerol, manitol, sorbitol, xilitol, propilenglicol, polietilenglicol de bajo peso molecular y una mezcla de los mismos.
- 5 5. Disolución farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en maltitol y polietilenglicol de bajo peso molecular.
- 15 6. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el codisolvente es maltitol.
7. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la concentración total del codisolvente es de 5 mg/ml a 300 mg/ml.
8. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la concentración total del codisolvente es de 50 mg/ml a 250 mg/ml.
- 20 9. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la concentración total del codisolvente es de 100 mg/ml a 200 mg/ml.
10. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el pH de la disolución es de 6,5 a 8,0.
- 25 11. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la concentración de la sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina es de 5 mg/ml a 30 mg/ml.
12. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la concentración de la sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina es de 10 mg/ml a 20 mg/ml.
- 30 13. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina se selecciona del grupo que consiste en dimesilato de lisdexanfetamina e hidrocloruro de lisdexanfetamina.
14. Disolución farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de lisdexanfetamina es dimesilato de lisdexanfetamina.