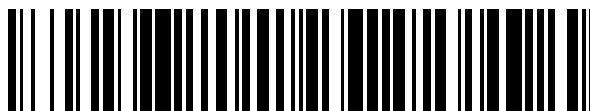


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 455**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006** **E 06770277 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2023900**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos por dosis controladas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2015

73 Titular/es:

SHIRE LLC (100.0%)
9200 BROOKFIELD COURT
FLORENCE, KY 41042, US

72 Inventor/es:

SHOJAEI, AMIR;
READ, STEPHANIE;
COUCH, RICHARD A. y
HODGKINS, PAUL

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 529 455 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

Sistema de administración de fármacos por dosis controladas

Antecedentes de la invención

- 5 Tradicionalmente, los sistemas de administración de fármacos se han enfocado en la entrega constante/sostenida de fármaco con el objetivo de minimizar los picos y valles de las concentraciones de fármacos en el cuerpo con el fin de optimizar la eficacia del fármaco y reducir los efectos adversos. También pueden esperarse una frecuencia de dosificación reducida y un cumplimiento mejorado del paciente para sistemas de administración de fármacos de liberación constante/sostenida, en comparación con las preparaciones de liberación inmediata. Sin embargo, para ciertos fármacos, la administración por liberación sostenida no es adecuada y es afectada por los siguientes factores:
- 10 **Metabolismo de primer paso:** Algunos fármacos, tales como los β -bloqueadores, el β -estradiol y las salicilamida, experimentan extenso metabolismo de primer paso y requieren una entrada rápida de fármaco para saturar las enzimas metabolizantes con el fin de minimizar el metabolismo presistémico. Así, un método oral constante/sostenido de administración daría como resultado una biodisponibilidad oral reducida.
- 15 **Tolerancia biológica:** Los perfiles en plasma de fármaco con liberación continua son acompañados frecuentemente por una declinación en el efecto farmacoterapéutico del fármaco, por ejemplo, tolerancia biológica de la nitroglicerina transdérmica.
- Cronofarmacología y ritmos circadianos:** Los ritmos circadianos en ciertas funciones fisiológicas están bien establecidos. Se ha reconocido que la aparición de un síntoma o enfermedad puede ocurrir durante periodos específicos de tiempo del día de 24 horas, por ejemplo, los ataques de asma y angina pectoris suceden más frecuentemente en las horas de la mañana (Lemmer, B, J Controlled Release. 1991; 16:63-74; Lemmer B, Pulsatile Drug Delivery: Current Applications and Future Trends (R Gurney, HE Junginger, NA Peppas, eds.) 1993; 11-24).
- 20 **Necesidad terapéutica local:** Para el tratamiento de trastornos locales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, la administración de compuestos al sitio de inflamación sin pérdidas de vida a la absorción en el intestino delgado es altamente deseable para alcanzar el efecto terapéutico y para minimizar los efectos laterales.
- 25 **Irritación gástrica o inestabilidad del fármaco en el fluido gástrico:** Para compuestos con irritación gástrica o inestabilidad química en el fluido gástrico, el uso de una preparación de liberación sostenida puede exacerbar la irritación gástrica y la inestabilidad química en el fluido gástrico.
- Diferencias de absorción de fármaco en diversos segmentos gastrointestinales:** En general, la absorción de fármacos es moderadamente lenta en el estómago, rápida en el intestino delgado, y agudamente declinante en el intestino grueso. La compensación de las características de absorción cambiantes en el tracto gastrointestinal puede ser importante para algunos fármacos. Por ejemplo, es racional que un sistema de administración bombee el fármaco mucho más rápido cuando el sistema alcanza el segmento distal del intestino, para evitar la pérdida del fármaco en las heces.
- 30 Los sistemas de administración de dosis por pulsación, preparados bien sean como formulaciones unitarias individuales o múltiples, y que son capaces de liberar el fármaco después de un tiempo predeterminado, se han estudiado para afrontar las áreas problemáticas antes mencionadas para las preparaciones de liberación sostenida. Estos mismos factores son también problemáticos en el desarrollo de formulaciones de dosis por pulsación. Por ejemplo, los tiempos de tránsito gastrointestinal varían no solamente de paciente a paciente sino también dentro de un paciente como resultado de la ingesta de alimentos, estrés y enfermedad; así un sistema de liberación pulsada de una unidad individual puede exhibir una variabilidad más alta en comparación con un sistema unitario múltiple. Adicionalmente, la formación en capas de fármacos o construcción de núcleos para sistemas unitarios múltiples es un proceso que consume tiempo y difícil de optimizar. Particularmente retador para los científicos de la formulación ha sido superar dos problemas conflictivos para el desarrollo de la formulación por pulsos, esto es, el tiempo de espera y la liberación rápida.
- 35 Se han utilizado diversos materiales entéricos, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, y los polímeros acrílicos EUDRAGIT[®], como recubrimientos enterosolubles gastrorresistentes para liberación por pulsos de fármacos individuales en el intestino (Xu X and Lee P, Pharm Res. 1993; 10(8): 1144 – 1152). Los materiales entéricos, los cuales son solubles a valores de pH más altos son utilizados frecuentemente para sistemas de administración específicos para el colon. Debido a sus atributos dependientes del pH y la incertidumbre del tiempo de retención gástrica, el comportamiento *in vivo* así como la variabilidad inter e intrasujeto son preocupaciones principales para el uso de sistemas con recubrimiento gástrico como liberación controlada en el tiempo de fármacos.
- 40 45

Se ha utilizado un recubrimiento retardante, hinchable hidrofílico para sistemas de liberación retardada orales (Gazzaniga et al., Eur J Pharm Biopharm. 1994; 40(4):246-250; Gazzaniga et al., S.T.P. Pharma Sciences. 1996; 5(1):83-88). Se ha demostrado que el tiempo de espera está relacionado linealmente con la ganancia de peso con el recubrimiento y la liberación del fármaco fue independiente del pH.

- 5 Las barreras de hidroxipropil metilcelulosa con características erosionables y/o gelificables formadas utilizando tecnología de recubrimiento por presión para formas de dosificación en tabletas han sido descritas para alcanzar liberaciones programadas con el tiempo de fármacos (Conte et al., Biomaterials. 1993; 14(13):1017-1023). Las variables para formulación de barrera (tales como el grado de hidroxipropil metilcelulosa, excipientes solubles en agua e insolubles en agua) alteró significativamente el tiempo de espera y la rata de liberación desde los núcleos centrales.
- 10 Se han utilizado grados especiales de los hidroxipropil metilcelulosa, por ejemplo, METOLOSE® 60SH, 90SH (Shin-Etsu Ltd., Japón), y METHOCEL® F4M (Dow Chemical Company, Estados Unidos) como material de matriz hidrofílica para alcanzar liberación bimodal de fármacos para varios fármacos, esto es, aspirina, ibuprofeno y adinazolam (WO 87/00044). La liberación bimodal es caracterizada por una liberación inicial rápida, seguida por un período de liberación constante, y luego por una segunda liberación rápida de fármaco.
- 15 Las tabletas o cápsulas recubiertas con una capa de surfactante de cera hidrófobo, hechas a partir de una dispersión acuosa de cera de carnauba, cera de abejas, polioxietilen sorbitan monooleato, e hidroxipropil metilcelulosa se han utilizado para la liberación rápida de fármacos después de un tiempo de espera predeterminado. Sin embargo, aunque se alcanzó un tiempo de espera de dos horas para el fármaco modelo teofilina a un nivel de concentración más alto (60%), se requirieron tres horas para una liberación completa del la teofilina después del tiempo de espera (Walia et al., Pharm Dev Tech. 1998; 3(1):103-113)
- 20

Un sistema de administración de fármaco de liberación sostenida está descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4, 871,549. Cuando este sistema es colocado en un medio de disolución o en el tracto gastrointestinal, el influjo de agua y la expansión de volumen del agente de hinchamiento producen la explosión de la membrana permeable al agua. El fármaco se libera así después de un periodo de tiempo predeterminado.

- 25 El sistema de empujar-halar OROS® (Alza Company) ha sido desarrollado para la administración por pulsos de fármacos solubles en agua e insolubles en agua (Theeuwes, Drug Dev Ind Pharm. 1983; 9(7):1331-1357; Theeuwes F, Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application (LF Prescott and WS Nimmos eds.) 1989; 323-340), por ejemplo, el sistema OROS-CT® y está basado en las propiedades de hinchamiento de un compartimiento de núcleo osmótico que provee una liberación de fármaco independiente del pH, controlada en el tiempo.
- 30 La forma de dosificación PULSINCAP® libera su contenido de fármaco a un tiempo bien sea predeterminado o en un sitio específico (por ejemplo colon) en el tracto gastrointestinal (WO 90/09168). La formulación del fármaco está contenida dentro del cuerpo de una cápsula insoluble en agua y está sellado con un tapón de hidrogel. Por administración oral, la tapa de la cápsula se disuelve en los jugos gástricos y el tapón de hidrogel se hincha. En un punto controlado y predeterminado, el tapón hinchado es eyectado de la forma de dosificación PULSINCAP® y se libera el fármaco encapsulado. Se encontró que
- 35 un sistema de cápsulas por pulsos que contiene captopril con liberación después de un periodo nominal de 5 horas se ejecutaba de manera reproducible en disolución y en estudios de centelleo gamma. Sin embargo, en la mayoría de los sujetos, no se observaron cantidades medibles del fármaco en la sangre, posiblemente debido a la inestabilidad del fármaco en el intestino distal (Wilding et al., Pharm Res. 1992; 9 (5):654-657).
- 40 El ADDERALL® es una composición de liberación inmediata, la cual incluye una mezcla de cuatro sales de amfetamina: sulfato de dextroamfetamina, sacarato de dextroamfetamina, aspartato de amfetamina monohidrato y sulfato de amfetamina. Esta combinación de amfetaminas está indicada para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención en niños de 3–10 años de edad.

- Una desventaja de los tratamientos solamente de liberación inmediata para niños es que se administran dos dosis separadas, una en la mañana y otra aproximadamente a 4 – 6 horas después, comúnmente lejos de casa bajo una supervisión diferente a la paterna. Esto requiere un segundo tratamiento, el cual consume tiempo, es inconveniente y puede ser problemático para aquellos niños que tienen dificultad en tragar formulaciones en tableta. El ADDERALL XR® satisface la necesidad de una forma de dosificación, la cual puede ser administrada una vez, en lugar de dos dosis orales que son necesarias utilizando las formulaciones de administración de fármacos convencionales de la técnica anterior. Véanse las Patentes de los Estados Unidos No. 6, 322,819 y 6, 605,300; las solicitudes de reemisión copendientes Nos. 11/091,010 y
- 45
- 50 11/091,011.

Hay actualmente dos medicaciones (ADDERALL XR® y STRATTERA™) aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de ADHD en adultos. El ADDERALL XR® es una medicación de sales de

anfetamina mezcladas. La STRATTERA™ es una medicación de atomoxetina (un inhibidor del reconsumo de norepinefrina). Las preparaciones estimulantes de acción prolongada, tales como ADDERALL XR® y CONCERTA® (metilfenidato), están diseñadas para proveer una duración de efecto de hasta 12 horas. Sin embargo, los médicos han notado que una proporción de pacientes tratados con estas formulaciones requieren tratamiento adicional con un estimulante de acción corta para extender el efecto terapéutico diario. Para los pacientes que toman formulaciones estimulantes de acción prolongada que requieren la duración del beneficio clínico por más allá de 10 - 12 horas, los médicos han aumentado la formulación de duración prolongada de la mañana, típicamente a 8 - 10 horas después de la dosis, con una dosis de la misma medicación de liberación inmediata (IR). Típicamente, la dosis de la medicación IR es más pequeña que la dosis de acción prolongada. Esta estrategia de aumento es más relevante para las “demandas de días más largos” de adultos y adolescentes, en comparación con pacientes pediátricos en edad escolar.

La WO2004028509 divulga una composición farmacéutica que comprende una formulación de liberación sostenida de una vez al día de al menos una sal de anfetamina que provee aspectos de un perfil de concentración en plasma media en pacientes humanos con ADHD que es sustancialmente la misma que la provista por las formulaciones por pulso tipo ADDERALL XR®.

Así, existe una necesidad de una composición oral de acción prolongada, una vez al día que provea un tratamiento efectivo de ADHD, sin suplementación, para pacientes con demandas de días más largos (por ejemplo, 14 - 16 horas de vigilia).

Resumen de la invención

La presente invención provee una composición farmacéutica de anfetamina de acción prolongada, la cual incluye un componente de liberación inmediata, un componente de liberación por pulsos retardada y un componente de liberación sostenida, para satisfacer las necesidades terapéuticas para pacientes de ADHD con demandas de días más largos. La presente invención satisface la necesidad de un tratamiento de un día más largo una vez al día de ADHD proveyendo una composición farmacéutica de anfetamina que bioequivalente a una dosificación igual de ADDERALL XR® seguida por una composición de anfetamina IR 8 horas más tarde.

La adición de una segunda formulación de liberación por pulsos retardada, que tiene un tiempo de espera de aproximadamente 8 horas, al ADDERALL XR®, no puede satisfacer, como se esperaría, la necesidad reconocida de una composición de anfetamina de acción prolongada de una vez al día que satisfaga los requerimientos de un día más largo para un paciente (esto es, una composición de anfetamina de una vez al día que es bioequivalente al ADDERALL XR® más una composición de anfetamina de liberación inmediata administrada 8 horas más tarde). Una formulación pulsada retardada que tiene un tiempo de espera de aproximadamente 8 horas sería inadecuada porque liberaría el agente activo en el tracto gastrointestinal distal (el colon), dando como resultado una absorción disminuida del agente activo.

De manera inesperada, se ha descubierto que una formulación de liberación sostenida administrada en combinación con componentes de liberación inmediata y liberación sostenida retardados similares a los presentes en ADDERALL XR® puede imitar la biodisponibilidad de una dosificación de anfetamina total equivalente provista por ADDERALL XR® seguida por una composición de anfetamina de liberación inmediata 8 horas más tarde. Sin embargo, la construcción “usual” o “típica” de una formulación de liberación sostenida no es adecuada. Típicamente, una formulación de liberación sostenida es construida con un recubrimiento de liberación retardada que se superpone a un recubrimiento de liberación sostenida. Tal construcción de liberación sostenida usual o típica da como resultado una Tmax que es demasiado temprana después de la administración a un paciente para dar como resultado una composición que satisface los requerimientos de un día más largo para el tratamiento de ADHD. Por ejemplo, los perfiles de disolución para una formulación de liberación sostenida típica (PD0149-124) y una formulación de liberación sostenida de la presente invención (PD0149-120) están ilustrados en la figura 1. La PD0149-124 tiene una construcción de formulación de liberación sostenida típica, en donde la perla de liberación inmediata del ejemplo 1 (véanse ejemplos 1 y 2, *infra*) es recubierta con un recubrimiento de liberación sostenida (SURELEASE®), el recubrimiento de liberación sostenida está recubierto con un recubrimiento de liberación retardada (EUDRAGIT® FS30 D), y el recubrimiento de liberación retardada está recubierto con una capa protectora (OPADRY®). La PD0149-120 es una realización de una formulación de liberación sostenida de la presente invención. La PD0149-120 tiene una construcción en donde la perla de liberación inmediata del ejemplo 1 está recubierta con un recubrimiento de liberación retardada (EUDRAGIT® FS30 D), y el recubrimiento protector está recubierto con un recubrimiento de liberación sostenida (SURELEASE®). Como se ilustra en la figura 1, la PD0149-120 provee un Tmax posterior respecto a una formulación de liberación sostenida construida de manera típica, PD0149-124.

De acuerdo con la presente invención, una construcción atípica intuitiva de contador para formulación de anfetamina de liberación sostenida, cuando se administra en combinación con una formulación de liberación inmediata y una formulación de liberación por pulsos retardada, es bioequivalente a ADDERALL XR® seguida por una formulación de anfetamina de liberación inmediata administrada 8 horas después. Una formulación de liberación sostenida de la presente invención comprende al menos una sal de anfetamina en forma de capa, o incorporada en, un núcleo; un recubrimiento de liberación

retardada en forma de capa sobre el núcleo de anfetamina; un recubrimiento en forma de capa de liberación sostenida sobre el recubrimiento de liberación retardada; y, opcionalmente, un recubrimiento protector. Véase la figura 2. En una realización preferida, el componente de liberación retardada es dependiente del pH.

Una formulación farmacéutica de liberación sostenida de la presente invención puede comprender aproximadamente 10% hasta aproximadamente 150% de la dosificación de anfetamina de la composición de sal de anfetamina mixta de liberación inmediata y/o una composición de sal de anfetamina mixta de liberación extendida. Por ejemplo, la formulación de liberación sostenida puede ser administrada en las mismas o diferentes formas de dosificación, con la IR y los componentes de liberación por pulsos retardada de ADDERALL XR® en una relación de dosificación de anfetamina de 1:1:1 (por ejemplo, 10 mg de anfetamina de liberación inmediata, 10 mg de anfetamina de liberación por pulsos retardada, 10 mg de anfetamina de liberación sostenida). Así, en este ejemplo, la composición de liberación sostenida comprende aproximadamente 33% de la dosis de anfetamina total. En otro ejemplo, un paciente con ADHD e insomnio puede recibir la administración de una cantidad reducida de la composición de liberación sostenida, por ejemplo, 10 mg de anfetamina de liberación inmediata, 10 mg de anfetamina de liberación por pulsos retardada y 5 mg de anfetamina de liberación sostenida (la composición de liberación sostenida comprende 20% de la dosis de anfetamina total). Así, de acuerdo con la presente invención, un médico puede ajustar la dosificación de la formulación de liberación sostenida para satisfacer las necesidades de un paciente individual que sufre de ADHD.

La composición farmacéutica de la presente invención, que comprende un componente de anfetamina de liberación inmediata, un componente de anfetamina de liberación por pulsos retardada y un componente de anfetamina de liberación sostenida, libera, en una dosis individual, sales de anfetamina mixtas a un paciente con un perfil farmacocinético similar a un tratamiento con dos dosis con una composición de liberación extendida disponible comercialmente en la actualidad (esto es, ADDERALL XR® más una composición de liberación inmediata administrada aproximadamente 8 horas después del ADDERALL XR®. Véase, por ejemplo, la figura 9. Esta similitud en bioequivalencia es sorprendente porque se esperaría que una parte del fármaco administrado mediante los componentes de liberación retardada de las composiciones de la presente invención (esto es, los componentes de liberación por pulsos retardada y/o de liberación sostenida) se perdería (es decir no sería absorbida) en el colon.

Las sales de anfetaminas preferidas son las de ADDERALL XR®, esto es, sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato y sulfato de anfetamina. Sin embargo, la invención no está limitada a estas sales. Pueden usarse otras anfetaminas y sales de anfetamina en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyendo, por ejemplo, base de anfetamina, derivados químicos y quirales de los mismos; otras sales de anfetaminas; y mezclas de los anteriores.

Los tres componentes que comprenden la composición de anfetamina de liberación extendida de la invención liberan dosis de los ingredientes activos a tiempos variables, predeterminados para proveer un tratamiento para un día completo (esto es, aproximadamente 14 horas a aproximadamente 16 horas) de condiciones tales como ADHD. Un tratamiento para ADHD, el cual puede ser suministrado en una dosificación individual es especialmente beneficioso para adolescentes y adultos que típicamente tienen horas de vigilia diarias más largas en comparación con los niños.

Las composiciones de la presente invención comprenden un componente de liberación inmediata, un componente de liberación por pulsos retardada, y un componente de liberación sostenida. En realizaciones de la invención, la liberación por pulsos retardada y/o la liberación sostenida pueden ser provistas mediante un recubrimiento entérico.

En una realización particular, el componente de liberación inmediata, el componente de liberación por pulsos retardada y el componente de liberación sostenida contienen cada uno cantidades iguales de ingrediente activo.

En una realización, los componentes de liberación inmediata, de liberación por pulsos retardada y liberación sostenida de la composición están presentes en el mismo núcleo. En otra realización, los componentes de liberación inmediata y de liberación por pulsos retardada están presentes en núcleos diferentes. En una realización adicional, los componentes de liberación por pulsos retardada y de liberación sostenida están presentes en diferentes núcleos. En una realización preferida, los componentes de liberación inmediata, de liberación por pulsos retardada y de liberación sostenida están presentes en núcleos diferentes. Véase la figura 3.

En aún otra realización, la sal de anfetamina está en forma de recubrimiento sobre el núcleo. En una realización adicional, la sal de anfetamina es incorporada en un núcleo.

Se contempla que las composiciones de la presente invención pueden incluir una combinación de los antes mencionados denominados núcleos (uno o más núcleos que incluyen tres componentes sobre el mismo núcleo, uno o más núcleos que incluyen dos de los tres componentes en el núcleo, y uno o más núcleos que incluyen uno de los tres componentes en el núcleo).

En una realización de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en la cual hay liberación inmediata de un fármaco, una liberación por pulsos retardada de fármaco, y una liberación sostenida de fármaco, y en donde el fármaco incluye una o más sales de anfetamina y mezclas de las mismas. En una realización preferida, la liberación por pulsos retardada de fármaco comienza aproximadamente una hora después de la administración oral de la composición a un paciente en estado de ayuno y la liberación sostenida del fármaco comienza aproximadamente de cuatro horas a aproximadamente seis horas después de la administración oral a un paciente en estado de ayuno.

Sorprendentemente, las composiciones farmacéuticas de sal de anfetamina de la presente invención liberan niveles de fármaco aproximadamente bioequivalentes a un paciente bien sea en estado de ayuno o en estado alimentado. Así, una composición de sal de anfetamina de acuerdo con la presente invención no exhibe efecto por alimentos. Esto es sorprendente, porque se esperaría que una parte del fármaco liberado por liberación retardada sería liberado más pronto en la presencia de alimento (especialmente alimentos grasos) debido al incremento en pH gástrico que acompaña la ingestión de alimentos.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye:

(a) una perla de liberación inmediata que comprende una sal de anfetamina;

(b) una primera perla de liberación retardada que comprende una sal de anfetamina; y

(c) una segunda perla de liberación retardada que comprende una sal de anfetamina;

en donde la primera perla de liberación retardada provee liberación por pulsos de la sal de anfetamina mixta y la segunda perla de liberación retardada provee liberación sostenida de la sal de anfetamina mixta.

Una composición farmacéutica de la presente invención provee a un paciente con al menos 14 horas hasta aproximadamente 16 horas de terapia efectiva para el Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (ADHD).

En una realización de la invención, la C_{\max} de la d-anfetamina después de la administración de una composición farmacéutica de 37.5 mg de anfetamina a un paciente humano es aproximadamente 50 ng/ml.

En otra realización, el área de d-anfetamina bajo la curva a partir del tiempo 0 hasta el último tiempo medido ($AUC_{0-\text{final}}$) después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano es aproximadamente 1058 ng·hr/ml.

Adicionalmente, de acuerdo con una realización de la presente invención, el área bajo la curva de d-anfetamina desde tiempo 0 a tiempo infinito ($AUC_{0-\text{infinito}}$) después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano es aproximadamente 1085 ng·hr/ml.

En una realización, la presente invención provee una composición farmacéutica, en donde la T_{\max} de la d-anfetamina es aproximadamente 8.2 horas después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano.

En una realización particular, la C_{\max} de l-anfetamina después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano es aproximadamente 15 ng/ml.

En una realización adicional, el área bajo la curva de l-anfetamina desde tiempo 0 hasta el tiempo final medido ($AUC_{0-\text{final}}$) después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano es aproximadamente 354 ng·hr/ml.

En otra realización, el área bajo la curva de l-anfetamina desde tiempo 0 hasta tiempo infinito ($AUC_{0-\text{infinito}}$) después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano es aproximadamente 373 ng·hr/ml.

Adicionalmente, en una realización de la presente invención, el T_{\max} de l-anfetamina es aproximadamente 8.4 horas después de la administración de una composición farmacéutica de anfetamina de 37.5 mg a un paciente humano.

En una realización adicional, la capa protectora se provee sobre al menos un recubrimiento entérico. En otra realización, una capa protectora se provee entre la sal de anfetamina y el al menos un recubrimiento entérico. Una capa protectora también puede ser provista sobre el recubrimiento de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención.

En una realización particular, la sal de anfetamina se selecciona del grupo consistente de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato, sulfato de anfetamina y mezclas de los mismos.

En una realización más particular, la sal de anfetamina es una mezcla de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato y sulfato de anfetamina.

- 5 En un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica no exhibe un efecto por alimento.

La presente invención abarca métodos para tratar ADHD, los cuales comprenden administrar la composición farmacéutica de sales de anfetamina de la presente invención a un paciente que sufre de ADHD.

- 10 Los componentes de liberación por pulsos retardada y de liberación sostenida retardan o atrasan la liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos durante un periodo de tiempo especificado ("tiempo de espera") hasta un tiempo predeterminado. Por ejemplo, un componente de liberación por pulsos retardada que tiene una capa de recubrimiento entérico retrasa o retarda la liberación del agente farmacéutico activo o fármaco durante un tiempo de espera, luego libera el fármaco rápida y completamente, esto es, una liberación por pulsos. En una realización de una liberación por pulsos retardada, la dosis entera es liberada durante aproximadamente 30 – 60 minutos después de un tiempo de espera después de la administración de la composición. En otro ejemplo, un componente de liberación sostenida que tiene un recubrimiento de liberación entérica retarda o retrasa la liberación del ingrediente activo farmacéutico o fármaco durante un tiempo de espera y luego la liberación del fármaco es sostenida (esto es, la liberación de la dosis completa requiere más de aproximadamente 60 minutos).

- 20 El retardo o tiempo de espera tendrá en consideración factores tales como tiempos de tránsito, efectos de los alimentos, enfermedad inflamatoria del intestino, uso de antiácidos u otros medicamento, los cuales pueden alterar el pH del tracto gastrointestinal.

De acuerdo con la presente invención, el tiempo de espera para el componente de liberación por pulsos retardada puede ser dependiente del pH o independiente del pH. En una realización de la invención, el tiempo de espera para el componente de liberación por pulsos retardada es solamente dependiente del tiempo, esto es independiente del pH. En una realización preferida, el tiempo de espera es dependiente del pH.

- 25 De acuerdo con la presente invención, un tiempo de espera puede ser de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 14 horas. Formulaciones de dosis múltiples pueden tener más de un tiempo de espera. En una realización preferida, el componente de liberación por pulsos retardada tiene un tiempo de espera de aproximadamente 60 minutos y el componente de liberación sostenida tiene un tiempo de espera de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas.

- 30 La presente divulgación provee una composición que provee liberación entérica para al menos una sal de anfetamina farmacéuticamente activa, incluyendo al menos una sal de anfetamina farmacéuticamente activa que está recubierta con un recubrimiento entérico en donde (1) el recubrimiento de liberación entérico tiene un espesor mínimo definido y/o (2) hay una capa protectora entre el al menos una sal de anfetamina farmacéuticamente activa y el recubrimiento de liberación entérico y/o (3) hay una capa protectora sobre el recubrimiento de liberación entérico.

- 35 En un intento para proveer la liberación por pulsos retardada de una sal de anfetamina, los solicitantes encontraron que el uso de un recubrimiento de liberación entérica como se práctica en general en la técnica no provee el perfil de liberación deseado. Utilizando la cantidad típica de recubrimiento entérico (10 a 15% en peso) para el componente de liberación por pulsos retardada dio como resultado una fuga prematura indeseada del fármaco desde el sistema de liberación hacia el tracto gastrointestinal superior, y la liberación de fármaco en la localización más distal deseada en el tracto gastrointestinal se redujo. Así, este recubrimiento no satisface los requerimientos para un perfil de liberación de fármaco, el cual provea actividad terapéutica beneficiosa completa en el momento deseado.

Los solicitantes han encontrado que al utilizar una aplicación más gruesa de recubrimiento entérico sobre el componente de liberación por pulsos retardada permitió que la dosis por pulsos de liberación retardada fuera liberada solamente, y completamente, en el momento apropiado en el área predeterminada del tracto gastrointestinal, esto es, en el intestino.

- 45 Esto fue sorprendente porque un incremento en el espesor de recubrimiento entérico por encima de un espesor mínimo de aproximadamente 5 a 10% en peso típicamente no tiene un efecto significativo sobre la liberación de fármaco de dentro de tales recubrimientos. Típicamente, la aplicación de un recubrimiento más grueso (mayor de 15% en peso) solamente incrementará marginalmente el tiempo, esto es durante un periodo de tiempo breve (aproximadamente 20 minutos) para la liberación completa en la condición ambiental apropiada (por ejemplo, el pH apropiado para un recubrimiento dependiente del pH) o el tiempo apropiado después de la ingestión (por ejemplo, cuando se usa un recubrimiento independiente del pH). Utilizando el recubrimiento típico, los solicitantes no podrían alcanzar la liberación por pulso retardada deseada, sino en vez

de eso, la fuga de recubrimiento antes del tiempo predeterminado en un ambiente inapropiado dando como resultado una pérdida significativa del agente terapéutico.

De acuerdo con lo anterior, la liberación entérica por pulsos de las sales de anfetamina puede lograrse empleando un cierto espesor mínimo del recubrimiento entérico, esto es, un porcentaje en peso del recubrimiento de aproximadamente 24 a aproximadamente 30% en peso.

La liberación de dosis por pulsos de la presente divulgación puede comprender una composición de capas múltiples la cual comprende (1) una o más sales de anfetamina; (2) un recubrimiento entérico sobre la una o más sales de anfetamina; (3) un recubrimiento de liberación sostenida sobre el recubrimiento entérico; (4) una segunda aplicación (por ejemplo una capa) de las sales de anfetamina sobre el recubrimiento de liberación sostenida; (5) un segundo recubrimiento entérico sobre la una o más sales de anfetamina farmacéuticamente activas; (6) una tercera aplicación (por ejemplo capa) de una o más sales de anfetaminas sobre el segundo recubrimiento entérico; y un recubrimiento de capa de liberación inmediata.

La una o más sales de anfetamina puede ser provistas dentro de o como una parte del núcleo alrededor del cual se aplica el recubrimiento entérico de liberación sostenida. Alternativamente, un núcleo puede ser recubierto con una o más capas de una o más sales de anfetamina.

Se ha descubierto adicionalmente que una administración de fármaco de liberación por pulsos retardada también puede lograrse recubriendo el fármaco primero con una capa protectora antes de aplicar el recubrimiento entérico de liberación por pulsos retardada.

Así, en otra realización, la liberación entérica por pulsos retardada se logra empleando una capa protectora entre el fármaco y el recubrimiento entérico de liberación por pulsos retardada. En otra realización, la liberación entérica pulsada es lograda empleando una capa protectora entre el fármaco y el recubrimiento entérico de liberación sostenida. Cuando se utiliza un recubrimiento protector, el recubrimiento entérico de liberación pulsada retardada o el recubrimiento entérico de liberación sostenida pueden ser de un espesor incrementado o pueden ser de un espesor más bajo.

La capa protectora de la divulgación puede estar comprendida de uno o más componentes, los cuales incluyen una capa de liberación inmediata y una capa modificadora. La capa modificadora comprende preferiblemente un polímero semipermeable al agua. Los solicitantes han encontrado que un recubrimiento de un polímero semipermeable utilizado en combinación con un recubrimiento de una capa de liberación inmediata provee un perfil de administración del fármaco de liberación por pulsos retardada cuando se coloca como recubrimiento sobre el recubrimiento entérico.

Así, la capa protectora puede comprender un polímero semipermeable y una capa de recubrimiento de liberación inmediata. La capa modificadora puede comprender una primera capa de un polímero semipermeable la cual es adyacente a la capa de recubrimiento entérico y una segunda capa de recubrimiento sobre la capa de recubrimiento de polímeros semipermeable que comprende una capa de recubrimiento de polímero de liberación inmediata.

Un polímero semipermeable, el cual puede comprender un polímero insensible al pH de baja permeabilidad al agua, puede ser colocada sobre la superficie externa de la capa entérica, con el fin de obtener un tiempo de liberación retardado prolongado. Este recubrimiento de polímero semipermeable controla la erosión del polímero entérico sensible al pH en un ambiente de pH alcalino en el cual un polímero sensible al pH se disuelve rápidamente. Otra capa sensible al pH puede ser aplicada sobre la superficie de una capa de baja permeabilidad al agua para retardar adicionalmente el tiempo de liberación.

Además de una capa protectora, la composición puede comprender un ácido el cual se incorpora en la capa farmacéutica activa o se pone como recubrimiento sobre la superficie de la capa activa para reducir el valor de pH del ambiente alrededor de la capa de polímero entérico. La capa ácida también puede ser aplicada sobre la capa externa de la capa de polímero entérico sensible al pH, seguida por una capa de un polímero de baja permeabilidad al agua. La liberación del ingrediente activo puede retardarse así y la rata de disolución puede incrementarse en un ambiente alcalino.

El recubrimiento protector puede ser utilizado bien sea sobre el fármaco y sobre el recubrimiento entérico. La una o más sales de anfetamina pueden proveerse dentro de o como una parte de un núcleo, durante el proceso de manufactura del núcleo, alrededor del cual se aplica el recubrimiento entérico. Alternativamente, un núcleo puede ser recubierto con una o más capas de una o más sales de anfetaminas.

Las composiciones de la presente invención abarcan dosificaciones mixtas de sales de anfetamina de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg. En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende una dosificación de sal de anfetamina mixta de aproximadamente 12.5 mg. En realizaciones adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende una dosificación de sal de anfetamina mixta de aproximadamente 18.75 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 31.25 mg, aproximadamente 37.5 mg, aproximadamente 43.75 mg,

aproximadamente 50 mg, aproximadamente 62.5 mg y aproximadamente 75 mg. Los perfiles de disolución para las composiciones de 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg y 50 mg de la invención están provistos en las figuras 4 y 7, respectivamente.

El sistema de administración de fármaco de la presente invención tal como se describe aquí comprende preferiblemente una de un número de perlas o perillas en una forma de dosificación, bien sea cápsula, tableta, saquito u otro método para administrar oralmente las perlas. En una realización específica de la presente invención, el sistema de administración de fármacos comprende tres perlas o perillas en una forma de dosificación, bien sea cápsula, tableta, saquito, u otro método para administrar oralmente las perlas. En una realización preferida, las perlas de liberación inmediata, las perlas de liberación por pulsos retardada, y las perlas de liberación sostenida están presentes en la composición en una relación de aproximadamente 1:1:1.

10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra los perfiles de disolución para una formulación de liberación sostenida típica (PD0149-124) y una formulación de liberación sostenida de la presente invención (PD0149-120). HFS es la formulación ejemplificada en el Ejemplo 2, *infra*; HIR es la formulación ejemplificada en el Ejemplo 1, *infra*; y FS es EUDRAGIT® FS30 D.

La figura 2 ilustra la construcción de la perla de liberación sostenida.

15 La figura 3 ilustra un sistema de administración de fármacos de dosis controlada de 3 perlas de la presente invención, incluyendo un componente de liberación inmediata (perla IR), un componente de liberación por pulsos retardada (perla DR1) y un componente de liberación sostenida (perla DR2).

La figura 4 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una composición de 3 perlas de sal de anfetamina mixta de 12.5 mg de acuerdo con la invención.

20 La figura 5 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una composición de 3 perlas de sal de anfetamina mixta de 25 mg de acuerdo con la invención. Se utilizaron las siguientes condiciones de pH: a 0 – 2 horas, pH 1.1; a 2 – 3 horas, pH 6.0; a tres horas y más, pH 7.5.

La figura 6 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una composición de 3 perlas de sal de anfetamina mixta de 37.5 mg de acuerdo con la invención. Se usaron las siguientes condiciones de pH: a 0 – 2 horas, pH 1.1; a 2 – 3 horas, pH 6.0; a tres horas y más, pH 7.5.

25 La figura 7 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una composición de 3 perlas de sal de anfetamina mixta de 50 mg de acuerdo con la invención. Se usaron las siguientes condiciones de pH: a 0 – 2 horas, pH 1.1; a 2 – 3 horas, pH 6.0; a tres horas y más, pH 7.5.

30 La figura 8 es una gráfica que muestra el perfil de disolución de una perla de liberación sostenida SPD465 (HDR2). Se utilizaron las siguientes condiciones de pH: a 0 – 2 horas, pH 1.1; a 2 – 3 horas, pH 6.0; a tres horas o más, pH 7.5.

La figura 9 ilustra gráficamente la concentración media en plasma de d-anfetamina de SPD465 con 37.5 mg en comparación con ADDERALL XR® 25 mg seguida por sales de anfetamina mixta de liberación inmediata a 12.5 mg 8 horas después.

La figura 10 ilustra gráficamente la concentración media en plasma de l-anfetamina de SPD465 a 37.5 mg en comparación con ADDERALL XR® 25 mg seguida por sales de anfetamina mixtas de liberación inmediata a 12.5 mg 8 horas después.

35 La figura 11 ilustra gráficamente las concentraciones medias en plasma de d-anfetamina con el tiempo después de la administración de una dosis individual y de siete dosis una vez al día de 12.5 mg de SPD465 a sujetos sanos.

La figura 12 ilustra gráficamente las concentraciones medias en plasma de d-anfetamina con el tiempo después de la administración de siete dosis una vez al día de SPD465 a sujetos sanos.

40 La figura 13 ilustra gráficamente el análisis de modelo de potencia de valores C_{max} medios e individuales en día 7 para d-anfetamina por dosis.

La figura 14 ilustra gráficamente el análisis de modelo de potencia de valores de AUC_{0-24} medios e individuales en día 7 para d-anfetamina por dosis.

La figura 15 ilustra gráficamente las concentraciones en plasma medias de l-anfetamina con el tiempo después de la administración de una dosis individual y siete dosis una vez al día de 12.5 mg de SPD465 a sujetos sanos.

La figura 16 ilustra gráficamente las concentraciones medias en plasma de d-anfetamina con el tiempo después de la administración de siete dosis una vez al día de SPD465 a sujetos sanos.

La figura 17 ilustra gráficamente el análisis de modelo de potencia de valores C_{\max} medios e individuales en día 7 para l-anfetamina por dosis.

- 5 La figura 18 ilustra gráficamente el análisis de modelo de potencia de valores de AUC_{0-24} medios e individuales en día 7 para l-anfetamina por dosis.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se contemplan diversos tipos de liberación controlada de fármacos y perfiles de liberación.

- 10 Los términos “perlas” y “pella” se refieren a un componente discreto de una forma de dosificación. Por ejemplo, una cubierta de cápsula es llenada con una pluralidad de perlas o pellas. Tal como se utiliza aquí, perla y pella abarcan cualquier componente discreto de una forma de dosificación.

- 15 Liberación “inmediata” y “retardada” se refieren al inicio de la liberación en relación con la administración del fármaco. “Inmediata” significa que la liberación del fármaco comienza muy pronto, dentro de un tiempo relativamente corto después de la administración, por ejemplo, unos pocos minutos o menos. “Retardada” significa que la liberación del fármaco es pospuesta, y comienza o es iniciada algún periodo de tiempo después de la administración (por ejemplo, el tiempo de espera), típicamente un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, más de una hora.

- 20 Liberación “rápida” y “lenta” se refieren a la rata de liberación después del inicio. Una vez que la liberación del fármaco comienza, puede ser liberado de manera relativamente rápida o relativamente lenta. Una liberación rápida indica que, después del inicio, se alcanza un máximo o pico de dosis en un periodo relativamente corto de tiempo. Una liberación lenta indica que, después del inicio, se alcanza un máximo pico de dosis en un periodo relativamente largo de tiempo. Una vez alcanzada, la dosis máxima puede caer a cualquier ritmo (por ejemplo, rápidamente, lentamente, o constante).

- 25 “Sostenida” o “continua” se refiere al periodo de liberación en avance, y significa que la liberación del fármaco avanza (continua o es sostenida) durante un periodo extendido de tiempo después del comienzo inicial típicamente más de una hora, cualquiera que sea la forma del perfil de liberación de la dosis. Por ejemplo, la liberación del fármaco es sostenida entre un valor máximo y mínimo (más de cero) durante algún periodo relativamente largo de tiempo. Esta liberación puede ser a una dosis constante, o a una dosis que disminuye con el tiempo.

- 30 Liberación “constante” se refiere a la dosis que está siendo liberada, y significa que un fármaco es liberado a una dosis relativamente constante durante un periodo de tiempo moderado o extendido. Esto puede ser representado mediante un perfil de liberación de dosis que es relativamente plano o solo ligeramente pendiente después del comienzo inicial, esto es, sin picos y valles altamente distinguibles. Así, una liberación será típicamente sostenida o continua, pero una liberación sostenida o continua no puede ser constante.

- 35 “Por pulsos” significa que un fármaco es liberado en una o más dosis que fluctúan entre una dosis máxima y mínima durante un periodo de tiempo. Esto puede ser representado por un perfil de liberación de dosis que tiene uno o más picos o valles diferenciables. Sin embargo, dos o más liberaciones por pulsos pueden producir una superposición, global, o un perfil de liberación compuesto que parece o efectivamente es constante. Cuando ocurren dos o más liberaciones por pulsos, puede haber o puede no haber un periodo de no liberación entre los pulsos. Típicamente, la liberación por pulsos da como resultado la liberación de esencialmente todo un fármaco durante aproximadamente 60 minutos o menos.

- 40 Liberación “extendida” se refiere a una formulación que provee bien sea una liberación de fármaco dentro de un rango de dosis objetivo durante un periodo relativamente largo, o un nivel en plasma de fármaco dentro de un rango de dosis objetivo para un periodo relativamente largo, sin importar el mecanismo o carácter particular de la liberación, por ejemplo, sostenida, por pulsos o constante.

“Terapia efectiva” o “tratamiento efectivo”, tal como se utilizan aquí, significan prevenir, aliviar, detener o inhibir al menos un síntoma o signo de ADHD. Los síntomas y signos de ADHD incluyen, por ejemplo, desatención, hiperactividad e impulsividad.

- 45 “Efecto de alimento” tal como se utiliza aquí, indica una diferencia significativa en la biodisponibilidad de un fármaco en un paciente cuando el fármaco es administrado en estado de ayuno en comparación con estado de alimentación. “Sin efecto de alimento” significa que no hay una diferencia significativa en la biodisponibilidad de un fármaco en un paciente, cuando el fármaco es administrado en un estado de ayuno en comparación con un estado alimentado.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” significa dentro de un rango de valor aceptable para un valor particular según se determine por una persona de experiencia normal de la técnica, lo cual dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, esto es, las limitaciones del sistema de medición, esto es, el grado de precisión requerido para un propósito particular, tal como una formulación farmacéutica. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de uno o más de una desviación estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un rango de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5%, y más preferiblemente todavía hasta 1% de un valor dado. Alternativamente, en particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de un orden de 5 veces, y más preferiblemente dentro de un orden de 2 veces, de un valor.

- 5
- 10 La liberación de un fármaco y los perfiles de liberación de un fármaco son medidas o representaciones de la forma y tiempo en el cual una formulación libera o administra ingredientes activos (fármacos) en un ambiente receptor (por ejemplo, el estómago, intestinos, etc.), en el momento de la administración. Se conocen diversos métodos para evaluar la liberación de fármacos y producir los perfiles de liberación, incluyendo pruebas *in vitro* las cuales sirven como modelo del comportamiento *in vivo* de una formulación. Estas incluyen la prueba de disolución USP para liberación inmediata y las formas de dosificación sólida de liberación controlada.
- 15

Los perfiles de liberación de fármacos son distintos de los perfiles en plasma. Un perfil en plasma es una medida o representación de la dosis o nivel de ingrediente activo (fármaco) en la corriente sanguínea de un mamífero, por ejemplo, un paciente que recibe una formulación de un fármaco. Al liberarse un fármaco de una formulación, por ejemplo, en el intestino de un mamífero, puede determinarse la cantidad de fármaco que está presente en la corriente sanguínea con el tiempo.

- 20 Un perfil de liberación de fármaco puede ser diseñado para producir un perfil deseado u objetivo en plasma. Frecuentemente, pero no necesariamente, un perfil en plasma imitará un perfil de liberación. Por ejemplo, puede esperarse que una liberación sostenida de fármaco produciría más probablemente una dosis sostenida en el plasma, o que una liberación por pulsos produciría un perfil en plasma por pulsos (pico y valle). Esto no es necesariamente así, sin embargo. Por ejemplo, la vida media del fármaco en la corriente sanguínea (su rata de decaimiento) puede ser tal que un perfil en plasma sostenido o continuo podría dar como resultado un perfil de liberación por pulsos. Otros factores también pueden jugar un papel, tales como la bioabsorción, biodisponibilidad y primer efecto de paso. El perfil en plasma producido por un perfil de liberación particular también puede variar de paciente a paciente.
- 25

Las medidas de biodisponibilidad bien conocidas en el arte incluyen el área bajo la curva concentración en plasma-tiempo (AUC), la concentración máxima (C_{max}), y el tiempo hasta C_{max} (T_{max}).

- 30 La AUC es una medición del área bajo la curva concentración en plasma-tiempo, y es representativa de la cantidad de fármaco absorbida después de la administración de una dosis individual de un fármaco (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Alfonso R. Gennaro ed. 2000), página 999).

C_{max} es la concentración máxima en plasma alcanzada después de la administración oral de un fármaco (Remington, página 999). Una administración de fármaco oral es una C_{max} , pero puede dar como resultado una “concentración en plasma pico” o “pico de concentración en plasma” por ejemplo, después de la administración de una formulación de dosis por pulsos.

- 35 T_{max} es la cantidad de tiempo necesario para alcanzar la C_{max} después de la administración oral de un fármaco, y está relacionada con la rata de absorción de un fármaco (Remington, página 999).

La bioequivalencia es la ausencia de una rata diferente significativa y el grado de absorción en la disponibilidad ingrediente activo cuando se administra en la misma dosis bajo condiciones similares. La bioequivalencia puede ser medida por parámetros farmacocinéticos tales como, por ejemplo, AUC y C_{max} .

- 40 Un sistema de administración de fármaco de la invención puede comprender típicamente un núcleo o matriz, el cual puede ser o puede no ser cargado con fármaco, y una o más capas de recubrimiento que comprende un fármaco, y/o comprende una capa que tiene características de liberación que controlan el inicio y las características de liberación del fármaco. Un núcleo de ejemplo es un núcleo de azúcar. Mezclas de ejemplo incluyen matrices hidrofílicas. Polímeros útiles para formar una matriz hidrofílica incluyen hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli (óxido de etileno), poli (alcohol vinílico), goma de xantano, carbómero, carraginata y zooglan. Pueden emplearse también otros polímeros hidrofílicos similares.
- 45

Las capas de recubrimiento pueden proveer liberación inmediata, liberación por pulsos retardada o liberación sostenida. La liberación inmediata del fármaco a partir de la capa de liberación inmediata puede ser lograda mediante cualquiera de diversos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo es el uso de una capa o recubrimiento muy delgados los cuales en virtud de su delgadez son penetrados rápidamente por el fluido gástrico permitiendo un escape rápido del fármaco. Otro

- 50

ejemplo es la incorporación del fármaco en una mezcla que incluye un aglomerante de soporte u otro material inerte que se disuelve fácilmente en el fluido gástrico, liberando el fármaco a medida que el material se disuelve. Un tercero es el uso de un aglomerante de soporte u otro material inerte que se desintegra rápidamente por contacto con el fluido gástrico, liberándose tanto el material como el fármaco rápidamente en el fluido en forma de partículas pequeñas. Ejemplos de materiales que se desintegran y dispersan rápidamente son lactosa y celulosa microcristalina. Un ejemplo de un agente de suspensión y aglomerante es hidroxipropil metil celulosa.

Los recubrimientos entéricos para el componente de liberación por pulsos retardada pueden ser dependiente del pH o independiente del pH. Los recubrimientos entéricos para los componentes de liberación sostenida son dependientes del pH. Un recubrimiento dependiente del pH se activa para liberar el fármaco dentro de un rango de pH conocido, el cual típicamente coincide con el pH local del ambiente en donde se desea la liberación retardada. Recubrimientos dependientes del pH de ejemplo incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato de trimetilato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, carboximetil etil celulosa, ácido metacrílico/ésteres de metilo de ácido metacrílico copolimerizados tales como, por ejemplo, materiales conocidos bajo la marca comercial EUDRAGIT[®] L12.5, L100 o EUDRAGIT[®] S12.5, S100 o compuestos similares utilizados para obtener recubrimientos entéricos. También pueden aplicarse dispersiones poliméricas coloidales acuosas o redispersiones, por ejemplo EUDRAGIT[®] L30D-55, EUDRAGIT[®] L100-55, EUDRAGIT[®] S100, preparación EUDRAGIT[®] 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC[®], AQUACOAT[®] CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE[®] 30D y 30DP (BASF); EASTACRYL[®] 30D (Eastman Chemical).

Un recubrimiento independiente del pH incluye materiales susceptibles a la activación enzimática mediante azo-reductasas en bacterias intestinales (esto es, azopolímeros) o materiales susceptibles a la degradación por las polisacaridasas en el colon (polisacáridos naturales). Ejemplos no limitantes de azopolímeros incluyen copolímeros de 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) y metilmetacrilato (MMA). Ejemplos no limitantes de polisacáridos naturales incluyen amilosa, quitosano, condroitina, dextrano y xilano.

Los componentes de liberación sostenida pueden incluir recubrimientos de liberación sostenida, matrices de liberación sostenida y sistemas osmóticos de liberación sostenida. Los recubrimientos de liberación sostenida pueden ser preparados utilizando un polímero insoluble en agua, una combinación de polímeros insolubles en agua, o una combinación de polímeros insolubles en agua y solubles en agua. Polímeros de liberación sostenida convencionales bien conocidos para las personas de experiencia normal en las artes de la formulación pueden ser utilizados para la matriz de liberación sostenida.

Recubrimientos de liberación sostenida de ejemplo pueden incluir acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etil celulosa, ácidos grasos y ésteres de los mismos, alquil alcoholes, ceras, zeína (prolamina del maíz) y dispersiones acuosas poliméricas tales como EUDRAGIT[®] RS y RL30D, EUDRAGIT[®] NE30D, AQUACOAT[®], SURELEASE[®], KOLLICOAT[®] SR30D, y látex de acetato de celulosa.

Los principios de la tecnología de formulación de liberación sostenida aplicables a esta invención incluyen los divulgados en R.K. Chang and J.R. Robinson, chapter 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating," in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volume 3, edited by H.A. Lieberman, L. Lachman, and J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R.J. Campbell and G.L. Sackett, chapter 3: "Film coating," in Pharmaceutical Unit Operations: Coating, edited by K.E. Avis, A.J. Shukla, and R.K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999.

La presente invención comprende una semilla de núcleo o partida, bien sea un producto preparado o disponible comercialmente. Las semillas de núcleo de partida pueden ser esferas de azúcar, esferas hechas de celulosa microcristalina y cualquier cristal de fármaco adecuado.

Los materiales que pueden ser empleados en la fabricación de las pellas que contienen el fármaco son cualquiera de los usados comúnmente en farmacéutica y pueden ser seleccionados sobre la base de la compatibilidad con el fármaco activo y las propiedades fisicoquímicas de las pellas. Los aditivos excepto los fármacos activos se escogen abajo a manera de ejemplo:

Aglomerantes tales como derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinil pirrolidona, copolímero de polivinil pirrolidona/vinilo y similares.

Agentes de desintegración tales como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetil celulosa entrecruzada (AC-DI-SOL[®]), glicolato de almidón de sodio (EXPLOTAB[®]), polivinil pirrolidona entrecruzada (PLASDONE XL[®]) y cualquier agente de desintegración utilizado en las preparaciones en tabletas.

Agentes de relleno tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, dextrano, almidones, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilen glicol y similares.

Surfactantes tales como lauril sulfato de sodio, monogoleato de sorbitano, polioxietilen monooleato de sorbitano, sales biliares, monoestearato de glicerilo, la línea PLURONIC® (BASF) y similares.

Solubilizantes tales como ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido glutárico, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio y similares.

- 5 También pueden utilizarse estabilizadores tales como agentes antioxidación, reguladores, ácidos y similares.

Métodos para manufactura del núcleo incluyen

- 10 a. Extrusión esferonización – Los fármacos y otros aditivos son granulados mediante la adición de una solución aglomerante. La masa húmeda es pasada a través de una extrusora equipada con una malla de cierto tamaño. Los extrudidos son esferonizados en un marumerizador. Las pellas resultantes son secadas y tamizadas para aplicaciones posteriores.

b. Granulación de alto corte – Los fármacos y otros aditivos son mezclados en seco y luego la mezcla es humedecida mediante la adición de una solución aglomerante en un granulador/mezclador de alto corte. Los gránulos son amasados después de la humectación con la acción combinada de mezcla y molienda. Los gránulos o pellas resultantes son secados y tamizados para aplicaciones adicionales.

- 15 c. Formación de capas por solución o suspensión – Una solución o dispersión de fármaco con o sin aglomerante es asperjada sobre semillas de inicio con un cierto tamaño de partícula en un procesador de lecho fluido u otro equipo adecuado. El fármaco es colocado sobre recubrimiento así sobre la superficie de las semillas de inicio. Las pellas cargadas con fármaco son secadas para aplicaciones adicionales.

- 20 Para el propósito de la presente invención, las partículas de núcleo tienen un diámetro en el rango de aproximadamente 50 – 1500 micrones; preferiblemente 100 – 800 micrones.

Estas partículas pueden ser luego colocadas sobre recubrimiento en un aparato de lecho fluidizado con una secuencia alternante de capas de recubrimiento.

- 25 El núcleo puede ser recubierto directamente con una capa o capas de al menos una sal de anfetamina farmacéuticamente activa y/o la sal de anfetamina farmacéuticamente activa puede ser incorporada en el material del núcleo. Sales de anfetamina farmacéuticamente activas contempladas para entrar en el alcance de la presente invención incluyen anfetamina base y sales de la misma. Sales de anfetamina farmacéuticamente activas preferidas incluyen sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato y sulfato de anfetamina.

- 30 Una capa protectora puede ser agregada sobre la parte superior de la capa que contiene el agente farmacéutico y también puede ser provista entre capas activas. Una capa de separación o protección puede ser agregada sobre la superficie del núcleo cargado con el ingrediente activo, y luego la capa de liberación por pulsos retardada o sostenida entérica es recubierta sobre la misma. Otra capa activa también puede ser agregada a la capa de liberación por pulso retardada o sostenida entérica para liberar una dosis inicial.

- 35 Una capa de recubrimiento protectora puede ser aplicada inmediatamente por fuera del núcleo, bien sea un núcleo que contiene fármaco o un núcleo con capas de fármaco, mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento sobre placa o recubrimiento sobre lecho fluido utilizando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o utilizando dispersiones poliméricas acuosas. Materiales adecuados para la capa protectora incluyen derivados de celulosa tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinil pirrolidona, copolímero de polivinil pirrolidona/acetato de vinilo, dispersiones acuosas de etil celulosa (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT®RL30D, OPADRY® y similares. Los niveles de recubrimiento sugeridos van de 1 a 6%, preferiblemente 2 – 4% (p/p).

- 45 La capa de recubrimiento de liberación por pulsos retardada o de liberación sostenida entérica se aplica sobre los núcleos con o sin un recubrimiento de sellamiento mediante técnicas de recubrimiento convencionales, tales como recubrimiento en placa o recubrimiento en lecho fluido utilizando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o utilizando dispersiones poliméricas acuosas. Agentes de recubrimiento adecuado son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, puede utilizarse cualquier polímero sensible al pH disponible comercialmente. Con tal polímero, el ingrediente farmacéuticamente activo no es liberado en el ambiente ácido del estómago de aproximadamente por debajo de pH 4.5, pero no está limitado a este valor. El ingrediente farmacéutico activo debe hacerse disponible cuando la capa sensible al pH se disuelve a un pH superior; después de un cierto tiempo de retraso; o después de que la unidad pasa a través del estómago.

- Polímeros entéricos adecuados para el componente de liberación por pulsos retardada y el componente de liberación sostenida incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, carboximetil celulosa, ésteres metílicos de ácido metacrílico/ácido metacrílico copolimerizado tales como, por ejemplo, materiales conocidos bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L12.5, L100 o EUDRAGIT® S12.5, S100 o compuestos similares utilizados para obtener recubrimientos entéricos. Dispersiones o redispersiones poliméricas coloidales acuosas también pueden ser aplicadas, por ejemplo EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® preparación 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D y. 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).
- Los polímeros para liberación por pulsos retardada y liberación sostenida entérica en esta invención pueden ser modificados por la mezcla con otros productos de recubrimiento conocidos que no son sensibles a pH. Ejemplos de tales productos de recubrimiento incluyen los ésteres neutros de ácido metacrílico con una pequeña porción de cloruro de trimetilamonioetil metacrilato, vendido actualmente bajo los nombres comerciales EUDRAGIT® RS y EUDRAGIT® RL; una dispersión de un éster neutro sin grupos funcionales, vendida bajo los nombres comerciales EUDRAGIT® NE30D; y otros productos de recubrimiento independientes del pH.
- El componente modificador de la capa protectora utilizado sobre el recubrimiento para liberación por pulsos retardada o liberación sostenida entérica puede incluir una capa barrera para la penetración de agua (polímeros semipermeable) la cual puede ser colocada como recubrimiento sucesivamente después del recubrimiento entérico para reducir la rata de penetración de agua a través de la capa de recubrimiento entérica y así incrementar el tiempo de espera de la liberación del fármaco. Recubrimientos conocidos comúnmente para una persona experimentada en la técnica pueden ser utilizados para este propósito y aplicarse mediante técnicas convencionales tales como recubrimiento en placa o recubrimiento en lecho fluido usando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o utilizando dispersiones poliméricas acuosas. Por ejemplo, pueden usarse los siguientes materiales, pero no limitándose a ellos: acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etil celulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zeína, y dispersiones poliméricas acuosas tales como EUDRAGIT® RS y RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, látex de acetato de celulosa. Puede usarse también la combinación de los polímeros anteriores y polímeros hidrofílicos tales como hidroxi etil celulosa, hidroxipropil celulosa (KLUCEL®, Hércules Corp.), hidroxipropil metilcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinil pirrolidona.
- Una capa de sobrerrecubrimiento puede ser aplicada opcionalmente de manera adicional a la composición de la presente invención: OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) y grados coloreados e incoloros correspondientes de Colorcon pueden ser utilizados para proteger las pellas de ser pegajosas y proveer color al producto. Los niveles sugeridos de recubrimiento protector o de color van de 1 a 6%, preferiblemente 2 – 3% (p/p). También puede utilizarse talco para este propósito, por ejemplo, puede aplicarse un tratamiento con 2% p/p de talco.
- Pueden incorporarse muchos ingredientes en la fórmula de sobrerrecubrimiento, por ejemplo, para proveer una liberación inmediata más rápida, tales como plastificantes: citrato de acetil trietilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tributilo, sebacato de dibutilo, triacetina, polietilen glicoles, propilen glicol y los otros; lubricantes: talco, dióxido de sílica coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio y similares.
- La composición, preferiblemente en forma de perillas, puede ser incorporada en cápsulas de gelatina dura, bien sea con excipientes adicionales o sola. Los excipientes típicos que se agregan a una formulación en cápsula incluyen, pero no se limitan a: agentes de relleno tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato de calcio dihidrato, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier agente de relleno inerte. Además, puede haber auxiliares del flujo tales como dióxido de silicio ahumado, sílica gel, estearato de magnesio, estearato de calcio y cualquier otro material que imparte flujo a los polvos. Un lubricante puede ser agregado adicionalmente si es necesario utilizando polietilen glicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio.
- La composición puede ser incorporada en una tableta, en particular por incorporación de una matriz de tabletas, la cual dispersa rápidamente las partículas después de la ingestión. Con el fin de incorporar estas partículas en tal tableta, debe agregarse un agente de relleno/aglomerante a una tableta que puede aceptar las partículas pero que no permita su destrucción durante el proceso de tableteo. Los materiales que son adecuados para este propósito incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina (AVICEL®), polisacáridos de soja (EMCOSOY®), almidones pregelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), y polietilen glicoles (CARBOWAX®). Los materiales deberían estar presentes en el rango de 5 – 75% (p/p), con un rango preferido de 25 – 50% (p/p).
- Además, se agregan desintegrantes con el fin de dispersar las perlas una vez que la tableta ha sido ingerida. Desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: carboximetil celulosa de sodio entrecruzada (AC-DI-SOL®), glicolato de almidón de sodio (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), y polivinil pirrolidona entrecruzada (Plasone-XL). Estos materiales deberían estar presentes en una proporción de 3 – 15% (p/p), con un rango preferido de 5 – 10% (p/p).

Pueden agregarse lubricantes para asegurar un tableteo apropiado, y estos pueden incluir, pero no se limitan a: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilén glicol, leucina, behenato de glicerilo, y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes deberían estar presentes en cantidades de 0.1 – 10% (p/p), con un rango preferido de 0.3 – 3.0% (p/p).

- 5 Las tabletas son formadas, por ejemplo, como sigue. Las partículas son introducidas en un mezclador junto con AVICEL®, desintegrantes y lubricantes, mezcladas durante un número definido de minutos para proveer una mezcla homogénea la cual es colocada entonces en la tolva de una prensa para tabletas con la cual se comprimen las tabletas. La fuerza de compresión utilizada es adecuada para formar una tableta; sin embargo, no lo suficiente para fracturar las perlas o recubrimientos.
- 10 Una tableta de acuerdo con la presente invención puede ser construida en tres capas, en donde el componente de liberación inmediata es mezclado en seco, y los componentes de liberación por pulsos retardada y liberación sostenida son granulados en húmedo. La tableta es formada entonces en una capa o en una compresión de tres capas. Por disolución de las capas en la tableta de una capa o de tres capas, cada componente es liberado y actúa a su propia manera (esto es, las partículas de liberación inmediata proveen una liberación inmediata, las partículas de liberación por pulsos retardada proveen liberación por pulsos retardada, y las partículas para liberación sostenida proveen liberación sostenida después de un tiempo de espera).

Será evidente que la forma de dosificación múltiple de la presente invención puede suministrar dosificaciones rápidas y completas de sales de anfetamina farmacéuticamente activa para alcanzar los niveles deseados del fármaco en el receptor en el transcurso de aproximadamente 14 horas a aproximadamente 16 horas con una administración oral individual.

- 20 La invención también abarca el uso de una composición de anfetamina para un día más largo para tratar condiciones diferentes a ADHD. Estas condiciones incluyen, pero no se limitan, a enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de la memoria, fibromialgia, fatiga crónica, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, solo o en combinación con una SSRI; trastorno de desafío oposicional (ODD), con o sin ADHD y con o sin ninguna composición o formulación de guanfacina o bupropion; ansiedad, con o sin ADHD y solo o en combinación con un ansiolítico o SSRI; depresión resistente; rehabilitación por apoplejía; enfermedad de Parkinson; trastornos del ánimo; esquizofrenia; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo demencia por SIDA y demencia del lóbulo frontal; disfunción de movimiento; apatía, fatiga; enfermedad de Pick; trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas; etc.
- 30 La invención también contempla combinaciones de las composiciones de anfetamina para un día más largo de esta invención con otros agentes terapéuticos. Los fármacos pueden ser formulados en la misma forma de dosificación que la dosis de la composición de anfetamina para día más largo de la invención o pueden ser formulados separadamente, en cuyo caso, los fármacos pueden ser administrados secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. Típicamente, las dosificaciones pueden estar en el mismo rango para cada fármaco utilizado separadamente o, cuando ocurren efectos sinérgicos, uno o más de los fármacos combinados pueden ser utilizados en dosificaciones más bajas.
- 35 Los otros agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, para Alzheimer: galantamina, tacrina, donepecil, rivastigmina, memantina, hormona de crecimiento humano, clorhidrato de selegilina, estrógeno, clioquinol, ibuprofeno y Gingko biloba, para ADHD: metilfenidato (por ejemplo RITALIN®, CONCERT®), anfetamina, pemolina, clonidina, guanfacina, etc.; para depresión: clorhidrato de fluoxetina, sertralina HCl, paroxetina HCL, reboksetina, bupropion HCl, olanzapina, fluoxetina clorhidrato, amitriptilina, imipramina, nortriptilina, fenelzina, tranilcipromina sulfato, trazodona y venlafaxina; para trastornos del ánimo: torazina, haloperidol, tiotixeno, tioridazina, risperidona, clozapina, risperidona, y olanzapina; para fatiga: benzodiacepinas, naproxen, clorhidrato de fluoxetina, sertralina HCl, paroxetina HCL, venlafaxina y trazodona; para fibromialgia: fenitoina, carbamazepina, valproato, divalproex, desipramina, nortriptilina, amitriptilina, doxepina y fármacos inflamatorios no esteroideos; para trastorno desafiante o posicional (ODD): clonidina, risperidona y olanzapina; para apatía: amisulpride, olanzapina, visperidona, quetiapina, clozapina y zotepina; para enfermedad de Parkinson: levodopa, bromocriptina, pergolide y pramipexol; para esquizofrenia: clozapina, olanzapina, quetiapina fumarato y risperidona; para enfermedad de Huntington: haloperidol y clonazepam; para demencia: tioridazina, alopéridol, risperidona, tacrina, donepezil y rivastigmina; para narcolepsia: modafinil, anfetamina, modafinil y RITALIN®; para cataplexia: oxibato de sodio; para alucinaciones: clozapina, risperidona, olanzapina y fumarato de quetiapina; para parálisis del sueño: PEROCET®, VICODIN® y LORCET®; para trastorno compulsivo obsesivo: clomipramina, clorhidrato de fluoxetina, sertralina HCl, paroxetina HCL, fluvoxamina; y para ansiedad: amitriptilina, amoxepina, bupropion HCl, carbamazepina, clomipramina, desipramina, doxepin, imipramina, nortriptilina, VENTYL®, trimipramina etc.; inhibidores del reconsumo de serotonina selectivos (SSRI) incluyendo clorhidrato de fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina HCL, sertralina HCL, venlafaxina, etc., benzodiazepinas, incluyendo alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam, etc., inhibidores de la monoamina oxidasa incluyendo moclobemida, fenelzina, sulfato de tranilcipromina, etc.
- 50

La presente invención no debe limitarse en alcance por las realizaciones específicas descritas aquí. En efecto, diversas modificaciones de la invención además de las descritas aquí serán evidentes para una persona experimentada en la técnica a partir de la descripción anterior y de los dibujos acompañantes. Tales modificaciones pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

- 5 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustración y no limitan la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulación de liberación inmediata (HIR)

- 10 Se colocaron semillas de esferas de azúcar (malla 30/35, NF) en un proceador de lecho fluido FLM-15 con un columna Wurster 9 y se fluidizó a 60°C. Una suspensión de una mezcla que contenía aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, USP; sacarato de dextroanfetamina; y sulfato de dextroanfetamina, USP, con Hipromelosa 2910, USP/NF como aglomerante, fue asperjada sobre las semillas bajo condiciones adecuadas. Después del secado, se aplicó un recubrimiento de sellado OPADRY® Beige, YS-1-17274-A. Los ingredientes aparecen listados por porcentaje en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Peso %
Aspartato de anfetamina	4.75
Sulfato de anfetamina, USP	4.75
Sacarosa de dextroanfetamina	4.75
Sulfato de dextroanfetamina, USP/NF	4.75
Esfera de azúcar malla 30/35, USP/NF	78.00
OPADRY® Beige, YS-1-17274-A	2.00
Hipromelosa 2910, USP/NF	1.00
Agua purificada, USP	*
	Total 100.00
* Removida durante el procesamiento	

15

Ejemplo 2

Formulación intermedia (HFS)

- 20 La siguiente formulación fue utilizada para recubrir las pellas de sales de anfetamina mixtas de liberación inmediata del Ejemplo 1 con EUDRAGIT® FS30D (también denominado aquí como EUDRAGIT® 4110D) (Rohm Pharma, Alemania), como dispersión de recubrimiento. Las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1 fueron cargadas en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida (GPGC-15, Glatt). La dispersión de recubrimiento fue preparada dispersando citrato de trietilo, USP/NF; talco, USP/NF y EUDRAGIT® FS30D en agua y mezclando durante al menos 30 minutos. Bajo condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento fue asperjada sobre las pellas de sal de anfetamina mixtas imidizadas. La aspersión fue continuada hasta que el nivel de recubrimiento buscado de 25 – 30% (% en peso) fue alcanzado. Las pellas recubiertas fueron secadas a 30 – 35°C durante 5 minutos antes de detener el proceso. Después del secado, las pellas fueron recubiertas con OPADRY® Beige, YS-1-17274-A. Los ingredientes aparecen listados por porcentaje en peso en la Tabla 2.
- 25

Tabla 2

Ingredientes	Peso (%)
Pellas de liberación inmediata (Ejemplo 1)	65.50
Suspensión de copolímero MAA/MA/MMA (EUDRAGIT®FS30 D)*	27.77
Citrato de trietilo, USP/NF	1.35
Talco, USP/NF	3.38
OPADRY® Beige, YS-1-17274-A	2.00
Agua	**
	Total 100.00
*MAA/MA/MMA La suspensión de copolímero es copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico EUDRAGIT®FS30D)	
**Removida durante el procesamiento	

Ejemplo 3

Formulación de liberación retardada (HDR)

- 5 La siguiente formulación fue utilizada para recubrir las pellas de sal de anfetamina mixta de liberación inmediata del Ejemplo 1 con dispersión de recubrimiento EUDRAGIT® L30 D-55. Las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1 fueron cargadas en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida (GPGC-15, Glatt). La dispersión de recubrimiento fue preparada dispersando citrato de trietilo, USP/NF; talco, USP/NF y EUDRAGIT® L30 D-55 en agua y mezclando durante al menos 30 minutos. Bajo condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento fue asperjada sobre las
- 10 pellas de sal de anfetamina mixtas fluidizadas. La aspersión fue continuada hasta que se alcanzó el nivel de recubrimiento buscado de 27 – 32% en peso. Las pellas recubiertas fueron secadas a 30 – 35°C durante 5 minutos antes de detener el proceso. Después del secado, las pellas fueron recubiertas con OPADRY® Beige, YS-1-17274-A. Los ingredientes aparecen listados por porcentaje en peso en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingredientes	Peso (%)
Pellas de liberación inmediata (Ejemplo 1)	63.00
Dispersión de copolímero de ácido metacrílico, USP/NF (EUDRAGIT®L30 D-55)*	29.03
Citrato de trietilo, USP/NF	2.94
Talco, USP/NF	3.04
OPADRY® Beige, YS-1-17274-A	2.00
Agua	**
	Total 100.01
*Dispersión de copolímero de ácido metacrílico, USP/NF (EUDRAGIT®L30 D-55) es suministrado como una dispersión acuosa al 30%.	

**Removida durante el procesamiento

Ejemplo 4

Formulación de liberación sostenida (HDR2)

Las pellas de formulación intermedia del Ejemplo 2 fueron cargadas sobre un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida (GPGC-15, Glatt). La dispersión de recubrimiento fue preparada mezclando SURELEASE[®], talco, USP/NF y agua durante al menos 15 minutos antes de la aspersión. Bajo condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento fue asperjada sobre las pellas fluidizadas. La aspersión fue continuada hasta que se alcanzó el nivel de recubrimiento buscado de 7 – 9% en peso de sólidos de SURELEASE[®]. Las pellas recubiertas fueron secadas entonces a 35 - 40°C durante 10 minutos antes de descargarlas del lecho. Los ingredientes aparecen listados por porcentaje en peso en la Tabla 4. El perfil de disolución para la perla de liberación sostenida de HDR2 se muestra en la figura 8.

Tabla 4

Ingredientes	Peso (%)
Formulación intermedia (Ejemplo 2)	90.00
Talco, USP/NF	2.00
SURELEASE [®] Clear E-7-19010*	8.00
Agua	**
	Total 100.00
*SURELEASE [®] Clear E-7-19010 24.5% es suministrado como una suspensión acuosa al 24,5% de sólidos.	
**Removido durante el procesamiento	

Una perla de liberación sostenida de sal de anfetamina mixta de 12.5 mg (lote No. B02013) producida de acuerdo con este Ejemplo fue administrada a 12 sujetos con edades entre 18 -55 años y comparada con 10 mg de ADDERALL[®] en un estudio cruzado (estudio clínico 101). También se probaron las dos otras perlas prototipo. Se aplicó modelo lineal general paramétrico (teoría normal) al cálculo de AUC, C_{max}, T_{max} y t_{1/2} para cada una de las formulaciones. AUC y C_{max} también fueron analizadas en una escala logarítmica para establecer la bioequivalencia entre los tratamientos de prueba. Los resultados para la perla de liberación sostenida y el ADDERALL[®] de referencia se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

d-anfetamina				
	AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	AUC (0-t) (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
Perla de liberación sostenida de sal de anfetamina mixta de 12.5 mg	367.19*	353.64*	18.67	8.83*
10 mg de ADDERALL [®] (referencia)	280.59	266.70	18.62	2.17
Relación de prueba a referencia (90% CI)	1.03 (0.97-1.11)**	1.05 (0.98-1.12)**	0.80 (0.76-0.84)	

l-anfetamina				
Perla de liberación sostenida de sal de anfetamina mixta de 12.5 mg	125.23*	112.44*	5.64	9.33*
10 mg de ADDERALL® (referencia)	100.64	87.93	5.53	2.50
Relación de prueba a referencia (90% CI)	0.99 (0.91-1.08)**	1.02 (0.93-1.11)**	0.81 (0.76-0.87)	
*p<0.05 en comparación con 10 mg de ADDERALL®				
**90% de intervalo de confianza cae dentro de los límites recomendados de 0.80 – 1.25 de bioequivalencia cuando se analiza en escala logarítmica.				

Los resultados de este estudio farmacocinético mostraron que una dosis individual de la formulación de liberación sostenida tenía un T_{max} significativamente más largo que una dosis individual de ADDERALL®. Adicionalmente, las AUC de la formulación de liberación sostenida fueron equivalentes a las del ADDERALL® de dosis ajustada tanto para d- como l-anfetamina.

Ejemplo 5

Cápsulas de liberación controlada (SPD465 25 mg/cápsula)

Se produjo una cápsula de liberación controlada combinando las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, y las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y el Ejemplo 4. El miligramo/cápsula teórico de los componentes para las cápsulas de liberación controlada, 25 mg/cápsula se alista en la Tabla 5. La potencia teórica de cada tipo de pella fue derivada basándose en los ingredientes de partida para la manufactura. Con base en el proceso de manufactura real, junto con la observación de las pérdidas del proceso, el valor de potencia objetivo fue: 170 mg/gramo para las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 107.1 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y 100.2 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4. Los componentes aparecen listados por miligramos/cápsula teóricos en la Tabla 6.

Tabla 6

Componentes	Miligramo/cápsula teórico
Pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1*	43.86
Pellas de liberación retardada del Ejemplo 3**	69.62
Pellas de liberación retardada del Ejemplo 4***	74.40
Cubierta de cápsula	61.00
Total	248.88
*El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 190 mg/gramo.	
**El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3, 119.7 mg/gramo.	
***El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4, 112.0 mg/gramo.	

El perfil de disolución para SPD465 25 mg (lote No. A03547A) se muestra en la figura 5.

Ejemplo 6

Cápsulas de liberación controlada (SPD465 37.5 mg/cápsula).

Una cápsula de liberación controlada fue producida combinando las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, y las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y el Ejemplo 4. Los miligramos/cápsula teóricos de los componentes para las cápsulas de liberación controlada, 37.5 mg/cápsula se alistan en la Tabla 7. La potencia teórica de cada tipo de pella fue derivada con base en los ingredientes de partida para la manufactura. Con base en el proceso de manufactura real, junto con la observación de las pérdidas del proceso, el valor de potencia objetivo fue: 170 mg/gramo para las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 107.1 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y 100.2 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4. Los componentes aparecen listados por miligramos/cápsula teóricos en la Tabla 7.

Tabla 7

Componentes	Miligramos/cápsula teóricos
Pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1*	65.79
Pellas de liberación retardada del Ejemplo 3**	104.43
Pellas de liberación retardada del Ejemplo 4***	111.6
Cubierta de cápsula	81.00
Total	362.82
*El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 190 mg/gramo.	
**El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3, 119.7 mg/gramo.	
***El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4, 112.0 mg/gramo.	

El perfil de disolución para SPD465 37.5 mg (lote No. A03549B) se muestra en la figura 6.

Ejemplo 7

Cápsulas de liberación controlada (SPD465 50 mg/cápsula)

Se produjo una cápsula de liberación controlada combinando las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, y las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y el Ejemplo 4. Los miligramos/cápsula teóricos de los componentes para las cápsulas de liberación controlada, 50 mg/cápsula se alistan en la Tabla 8. La potencia teórica de cada tipo de pella fue derivada con base en los ingredientes de partida para la manufactura. Con base en el proceso de manufactura real, junto con la observación de las pérdidas del proceso, el valor de potencia objetivo fue: 170 mg/gramo para las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 107.1 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3 y 100.2 mg/gramo para las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4. Los componentes aparecen listados por miligramos/cápsula teóricos en la Tabla 8.

Tabla 8

Componentes	Miligramo/cápsula teóricos
-------------	----------------------------

Pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1*	87.72
Pellas de liberación inmediata del Ejemplo 3**	139.24
Pellas de liberación inmediata del Ejemplo 4***	148.80
Cubierta de cápsula	96.00
Total	471.76
*El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación inmediata del Ejemplo 1, 190 mg/gramo.	
**El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 3, 119.7 mg/gramo.	
***El peso de llenado teórico fue calculado con base en la potencia teórica de las pellas de liberación retardada del Ejemplo 4, 112.0 mg/gramo.	

El perfil de disolución para SPD465 50 mg (lote No. A03536B) se muestra en la figura 7.

Ejemplo 8

5 Un estudio farmacocinético de fase I en voluntarios adultos saludables para evaluar el perfil farmacocinético de la composición de liberación controlada de 37.5 mg del Ejemplo 6 con respecto a 25 mg de ADDERALL XR® + 12.5 mg de sales IR de anfetaminas mixtas (estudio clínico 103).

10 El objetivo de este estudio era establecer la farmacocinética (PK) de la composición de liberación controlada de 37.5 mg del Ejemplo 6 en comparación con el tratamiento de referencia de ADDERALL XR® de 25 mg seguido por una dosis de 12.5 mg de la formulación de liberación inmediata (IR) de sales de anfetamina mixtas divulgada en el Ejemplo 1 administrada 8 horas más tarde.

15 Este fue un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, de dosis individual cruzado en dos guías, de dos periodos de fase I con al menos un lavado de 7 días de entre cada periodo. En el periodo 1 los sujetos fueron aleatorizados para recibir una dosis matutina individual de una de las dos formulaciones en estudio. Cada sujeto fue entrecruzado para recibir el tratamiento alterno en el periodo subsecuente. En el tratamiento A, los sujetos recibieron una dosis individual de 37.5 mg de la composición de liberación controlada del Ejemplo 6. En el tratamiento B, los sujetos recibieron una dosis individual de 25 mg de ADDERALL XR® seguido por una dosis de 12.5 mg de la formulación de liberación inmediata de sales de anfetamina mixtas del Ejemplo 1 administrada 8 horas más tarde. Véase Tabla 9.

Tabla 9

Tratamiento	Composición	Dosis	Ruta de administración
A	Composición del Ejemplo 6 (lote No. A03383-002L)	1 x 37.5 mg	Oral
B	ADDERALL XR® y la perla de liberación inmediata del Ejemplo 1	1 x 25 mg de ADDERALL XR® (lote No. A02936B) seguida 8 horas más tarde por 1 perla de 12.5 mg del Ejemplo 1 (lote No. A03383-003L)	Oral

20 Durante la selección, cada sujeto entregó una historia médica y de medicación. Se obtuvieron un electrocardiograma de 12 cables (ECG), signos vitales, altura y peso. Se recolectaron muestras de sangre y orina para análisis de laboratorio clínico de rutina, detección de anticuerpos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, y búsqueda de alcohol

y drogas en orina. Se llevó a cabo una prueba de embarazo en suero a todas las mujeres con potencial de embarazo (WOCP) durante la selección.

5 Para cada periodo de tratamiento, los sujetos se presentaron a la clínica la mañana antes de la dosificación tiempo en el cual se confirmó la elegibilidad continuada mediante exámenes de alcohol y drogas en orina, prueba de embarazo en orina para WOCP, peso, análisis de laboratorio clínico de rutina, ECG con 12 cables y signos vitales. Los sujetos también fueron sometidos a un examen físico, y se completó una breve historia médica y de medicación.

10 Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de concentraciones de d- y l- anfetamina en plasma en tiempos especificados en cada periodo de tratamiento. Se obtuvieron mediciones de los signos vitales antes de la dosificación a 2, 4, 8, 12, 24 y 60 horas después de la dosis. Se reportaron los eventos adversos (AE) y medicaciones concomitantes a lo largo de cada periodo de tratamiento. Se recolectaron mediciones de ECG con 12 cables antes de la dosificación a 2, 4, 8, 12, 24 y 60 horas después de la dosis.

15 Los procedimientos de salida al final de cada periodo de tratamiento incluyeron un examen físico, un ECG con 12 cables, mediciones de laboratorio clínico de rutina, signos vitales, y detección de AE. Se llevo a cabo una prueba de embarazo en suero para WOCP a la salida/retiro del estudio. Se hizo una llamada de seguimiento para establecer AE a todos los sujetos 30 ± 2 días después de la última exposición a la medicación del estudio.

Duración del estudio: 11 días (dos periodos de tratamiento, cada uno con cuatro días de confinamiento y un periodo de lavado de 7 días entre las dosificaciones de la medicación del estudio).

20 Farmacocinética: Se determinaron las concentraciones de d- y l-anfetamina en muestras de plasma recolectadas en los siguientes tiempos: 30 minutos antes de la dosificación (tiempo 0) en el día 1, y a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 24, 36, 48 y 60 horas después de la dosis para cada tratamiento. Las concentraciones en plasma de d- y l-anfetaminas fueron medidas con un método de cromatografía líquida validada con espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

Métodos estadísticos:

25 Los parámetros farmacocinéticos fueron comparados entre los grupos de tratamiento utilizando un análisis de varianza (ANOVA) con secuencia, periodo y tratamiento como efectos fijos, y sujeto alojado con secuencia como un efecto aleatorio. Este análisis fue llevado a cabo para las transformaciones logarítmicas naturales de la concentración máxima en plasma (C_{max}), área bajo la curva concentración de plasma-tiempo desde el tiempo 0 a tiempo infinito ($AUC_{(0-inf)}$), y área bajo la curva concentración en plasma-tiempo de tiempo 0 a último tiempo medido ($AUC_{(0-final)}$) utilizando SAS PROC MIXED.

30 Para C_{max} , $AUC_{(0-inf)}$ y $AUC_{(0-final)}$, se obtuvieron las medias por mínimos cuadrado exponenciados (LS) para cada tratamiento tomando el antilogaritmo de los promedios de LS en la escala logarítmica. Se suministraron las relaciones de los promedios de LS exponenciados para el tratamiento de prueba (SPD465 37.5 mg) con respecto al tratamiento de referencia (25 mg de ADDERALL XG[®] seguido por 12.5 mg de sales IR de anfetamina mixta 8 horas más tarde) y 90% de intervalos de confianza (CI) de las relaciones. Los CI al 90% fueron obtenidos tomando el antilogaritmo de los CI al 90% para la diferencia entre el promedio de LS sobre la escala logarítmica.

35 C_{max} , $AUC_{(0-final)}$ y $AUC_{(0-inf)}$, vida media terminal ($t_{1/2}$), constante de rata de fase terminal (λ_z), y el tiempo de concentración máxima en plasma (T_{max}) fueron resumidos de manera descriptiva para cada tratamiento.

40 Los efectos adversos fueron codificados utilizando el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versión 7.1 adverse event dictionary. La frecuencia de los eventos adversos que surgen del tratamiento (TEAE) fue tabulada por un sistema corporal y términos preferidos para cada tratamiento. Los AE fueron resumidos adicionalmente en cuanto a severidad, relación con el fármaco en estudio, género y etnicidad. Los AE que llevan a retiro del estudio, fueron resumidos separadamente en cuanto a sistema corporal, término preferido y grupo de tratamiento.

Las evaluaciones en laboratorio clínico fueron resumidas por tratamiento y visita. La hematología y la bioquímica fueron resumidas utilizando estadísticas descriptivas. Las mediciones de urianálisis discretos fueron resumidas utilizando frecuencias y porcentajes y las mediciones de urianálisis continuas fueron resumidas utilizando estadística descriptiva. Los datos de laboratorio por fuera del rango normal fueron marcados en la lista de datos de cada sujeto.

45 Los signos vitales, incluyendo pulso, BP sistólico y diastólico y rata de respiración fueron resumidos mediante tratamiento para cada punto de tiempo medido utilizando estadística descriptiva. El cambio desde la línea base también fue calculado y resumido para cada punto en el tiempo de la post línea base.

Resultados:

Demografía de los sujetos: La distribución de género global fue de 60% (12/20) femenino y 40% (8/20) masculino. La distribución racial global fue 90% (18/20) blanca y 10% (2/20) negro/afroamericano. La edad de los sujetos en estudio varió desde 21 – 50 años con una edad media global (SD) de 30.0 años (8.83). Los sujetos pesaban entre 61 kg y 97 kg con un peso promedio (SD) de 73.8 kg (10.15) y la altura varió entre 158 cm – 188 cm con una altura media (SD) de 172.6 cm (8.05). El Índice de Masa Corporal varió entre 20.1 kg/m² – 29.2 kg/m² con un BMI medio (SD) de 24.75 (2.267).

Resultados farmacocinéticos:

La figura 9 muestra el perfil de concentración en plasma de d-anfetamina de SPD465 37.5 mg en comparación con ADDERALL XR[®] (25 mg) seguido por las sales de anfetamina mixtas de liberación inmediata (12.5 mg) 8 horas más tarde. La exposición a d-anfetamina, según es descrita por los valores de C_{max} y AUC, fue comparable después del Tratamiento A y del Tratamiento B. La CI al 90% de las relaciones prueba a referencia están dentro del rango de bioequivalencia de 80%-125%.

La figura 10 muestra el perfil de concentración en plasma de l-anfetamina de SPD465 37.5 mg en comparación con ADDERALL XR[®] (25 mg) seguida por las sales de anfetamina mixta de liberación inmediata (12.5 mg) 8 horas más tarde. Los valores de C_{max} y AUC de l-anfetamina después de una dosis de tratamiento A fueron similares a los que siguen al tratamiento B; el CI al 90% de las relaciones prueba a referencia estuvieron dentro del rango de bioequivalencia de 80% - 125%.

Las vidas medias de eliminación de d- y l-anfetamina fueron similares para ambos tratamientos. Véase Tabla 10.

Tabla 10

Parámetros farmacocinéticos en plasma de d- y l-anfetamina después de una dosis individual de 37.5 mg de SPD465 (Tratamiento A) o 25 mg de ADDERALL XR® + 12.5 mg de sales de anfetamina mixtas (Tratamiento B)								
Parámetros	Tratamiento A			Tratamiento B			Relación media de LS exponenciada % (A)/(B)	CI 90%
	n	Promedio (± SD)	Promedio LS	n	Promedio (± SD)	Promedio LS		
d-anfetaminas								
C _{max} (ng/mL)	20	50.3 (7.5)	49.7	19	49.3 (7.4)	49.2	101.0	(96.9, 105.3)
AUC _(0-final) (ng·hr/mL)	20	1058.0 (184.5)	1042.4	19	997.9 (172.9)	1000.8	104.2	(100.2, 108.3)
AUC _(0-inf) (ng·hr/mL)	20	1084.9 (196.2)	1067.8	19	1019.5 (181.3)	1022.5	104.4	100.3, (100.3, 108.7)
T _{max} (hr)	20	8.2 (2.0)		19	9.7 (2.1)			
l-anfetamina								
C _{max} (ng/mL)	20	14.7 (2.2)	14.6	19	16.0 (2.3)	16.0	90.9	(87.5, 94,4)
AUC _(0-final) (ng·hr/mL)	20	353.5 (66.0)	347.6	19	364.1 (66.5)	364.6	95.3	(91.0, 99.8)

AUC _(0-inf) (ng·hr/mL)	20	372.8 (73.5)	365.9	19	382.3 (69.0)	383.9	95.3	(91.2, 99.6)
T _{max} (hr)	20	8.4 (2.1)		19	10.7 (1.3)			
LS = Mínimos cuadrados								

Conclusiones:

El Tratamiento A y el Tratamiento B fueron bioequivalentes con respecto a C_{max} y AUC de d- y l-anfetamina. Todos los tratamientos fueron bien tolerados y todos los AE reportados eran esperados.

5 Ejemplo 9

Un estudio fase I para evaluar el perfil farmacocinético de SPD465 50 mg con alimentación, ayuno y condiciones dispersas en Voluntarios Adultos Saludable (estudio clínico 105).

10 Este fue un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, de dosis individual, cruzado en 3 vías, de 3 periodos con un mínimo de lavado de 7 días entre cada dosificación con el fármaco de estudio. Diez y seis sujetos masculinos y femeninos saludables, entre las edades de 18 y 55 años participaron en los estudios. Este estudio fue diseñado para evaluar (1) el efecto de una dieta alta en grasa sobre el PK de SPD465 de 50 mg en comparación con un tratamiento de referencia y (2) el efecto de una cápsula SPD465 de 50 mg esparcida sobre salsa de manzana en comparación con un tratamiento de referencia. El tratamiento de referencia fue una dosis de 50 mg de SPD465 después de un ayuno de al menos 10 horas. Véase la Tabla 11. El objetivo primario de este estudio es establecer el efecto de una comida alta en grasa sobre la biodisponibilidad de SPD465 con respecto al estado de ayuno.

Tabla 11

Tratamiento	Fármaco en estudio	Dosificación
Tratamiento A (referencia)	SPD465 (lote No.A03445-001L)	1 cápsula x 50 mg después de un ayuno de al menos 10 horas
Tratamiento B	SPD465 (lote No.A03445-001L)	1 cápsula x 50 mg después de una comida alta en grasa
Tratamiento C	SPD465 (lote No.A03445-001L)	1 cápsula x 50 mg esparcida sobre una cucharada de salsa de manzana

20 El estudio incluyó tres periodos de tratamiento de dosis individual separados por un periodo de lavado mínimo de 7 días entre la dosificación del fármaco en estudio. En el día 1 del estudio de cada periodo, de acuerdo con el programa de aleatorización, a los sujetos se administró una dosis individual de SPD465 de 50 mg después de un ayuno de al menos 10 horas, 50 mg de SPD465 después de una comida estándar alta en grasa o el contenido de una cápsula de 50 mg de SPD465 esparcida sobre salsa de manzana.

25 Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones de d- y l-anfetamina en plasma 30 minutos antes de la administración de fármaco (hora 0) y a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 24, 36, 48 y 60 horas después de la dosificación en cada periodo de tratamiento.

Resultados:

d-anfetamina

Los niveles en plasma de d-anfetamina tal como son descritos por C_{max} , $AUC_{(0-final)}$, y $AUC_{(0-inf)}$ fueron los más altos en sujetos en ayuno, ligeramente inferiores en sujetos que recibieron SPD465 esparcida sobre salsa de manzana, y los más bajos en sujetos pretratados con una comida alta en grasa. Véanse las Tablas 12 y 13. El CI y el 90% de las relaciones de prueba a referencia, con ayuno como tratamiento de referencia, estuvieron dentro del rango de bioequivalencia típicamente aceptable de 80% a 125%, lo cual indica que no hay una diferencia significativa a través de las condiciones de ayuno/alimentación. Las CI de las relaciones entre los sujetos que recibieron la comida alta en grasa y los sujetos en ayuno fue menor de 100%.

El tiempo medio para concentraciones en plasma máximas de d-anfetamina (T_{max}) en sujetos en ayuno y en aquellos que recibieron SPD465 esparcido sobre salsa de manzana fue de 7 y 7.5 horas respectivamente. El T_{max} en sujetos que recibieron SPD465 después de una comida alta en grasas se retardo aproximadamente de 4 a 5 horas con un valor medio de 12 horas.

Tabla 12

Parámetros farmacocinéticos en plasma de d-anfetamina después de una administración de dosis individual de 50 mg de SPD465			
Parámetro	Ayuno (A) n = 14	Comida alta en grasa (B) n = 16	Esparcida (C) n = 16
C_{max} (ng/ml)	72.3	60.0	67.3
Promedio (SD)	(13.72)	(7.09)	(7.69)
T_{max} (hr)	7.0	12.0	7.5
Media (Min, Max)	(6.0, 10.0)	(8.0, 14.0)	(5.0, 9.0)
$AUC_{(0-final)}$ (hr*ng/ml)	1531.9	1382.6	1450.8
Promedio (SD)	(292.36)	(289.85)	(253.28)
$AUC_{(0-inf)}$ (hr*ng/ml)	1589.5	1433.8	1497.9
Promedio (SD)	(359.98)	(339.50)	(300.83)
λ_z (l/hr)	0.07	0.07	0.07
Promedio (SD)	(0.014)	(0.011)	(0.012)
$t_{1/2}$ (hr)	10.9	10.5	10.6
Promedio (SD)	(2.60)	(2.11)	(2.22)

Tabla 13

Resultados de análisis estadísticos de d-anfetamina en plasma después de una administración de dosis individual de 50 mg de SPD465			
Parámetro	Promedios LS exponenciados	Relación de promedios LS	CI al 90%

	Ayuno (A) n=14	Comida alta en grasa (B) n=16	Esparcida (C) n=16	B/A	C/A	B/A	C/A
$AUC_{(0-inf)}$ (hr*ng/ml)	1528.3	1392.5	1463.7	91.1	95.8	86.7, 95.8	91.1, 100.6
$AUC_{(0-final)}$ (hr*ng/ml)	1484.2	1350.3	1424.5	91.0	96.0	86.7, 95.5	91.5, 100.7
C_{max} (ng/ml)	69.6	59.4	66.7	85.3	95.8	80.4, 90.5	90.3, 101.6
LS = Mínimos cuadrados.							

I-anfetamina

- 5 Los niveles en plasma de I-anfetamina descritos por C_{max} , $AUC_{(0-final)}$, y $AUC_{(0-inf)}$ fueron los más altos en sujetos en ayunas, ligeramente inferiores en sujetos que recibieron SPD465 dispersado sobre salsa de manzana, y los más bajos en sujetos pretratados con una comida alta en grasa. Véanse las Tablas 14 y 15. El CI al 90% de las relaciones prueba a referencia, con ayuno como tratamiento de referencia, estuvieron dentro del rango de bioequivalencia típicamente aceptable de 80% a 125%, lo cual indica que no hubo diferencias significativas a lo largo de las condiciones de ayuno/alimentación. Las CI en las relaciones entre sujetos que recibieron la comida alta en grasa y sujetos en ayuno fueron menores de 100%.
- 10 Las concentraciones en plasma de I-anfetamina máximas en tiempo medio (T_{max}) en sujetos en ayuno y en aquellos que recibieron el SPD465 disperso sobre salsa de manzana fueron de 7.5 y 8 horas, respectivamente. La T_{max} en sujetos que recibieron SPD465 después de una comida alta en grasas se retrasó aproximadamente 4.5 horas con un valor medio de 12 horas.

Tabla 14

Parámetros farmacocinéticos en plasma de I-anfetamina después de una administración de dosis individual de 50 mg de SPD465			
Parámetro	Ayuno (A) n = 14	Comida alta en grasa (B) n = 16	Disperso (C) n = 16
C_{max} (ng/ml)	21.1	17.6	20.0
Promedio (SD)	(3.74)	(2.21)	(2.50)
T_{max} (hr)	7.5	12.0	8.0
Media (Min, Max)	(6.0, 12.0)	(8.0, 14.0)	(5.0, 12.0)
$AUC_{(0-final)}$ (hr*ng/ml)	506.9	448.3	479.2
Promedio (SD)	(107.92)	(107.79)	(100.83)
$AUC_{(0-inf)}$ (hr*ng/ml)	545.2	481.7	511.4
Promedio (SD)	(147.92)	(138.43)	(127.13)
λ_z (l/hr)	0.05	0.06	0.06

Promedio (SD)	(0.014)	(0.013)	(0.011)
t _{1/2} (hr)	13.6	12.8	13.0
Promedio (SD)	(3.70)	(3.30)	(3.22)

Tabla 15

Resultados de análisis estadísticos de l-anfetamina en plasma después de una administración de dosis individual de 50 mg de SPD465							
Parámetro	Promedio LS exponenciado			Relación de promedio LS		CI al 90%	
	Ayuno (A) n =14	Comida alta en grasa (B) n =16	Dispersa (C) n=16	B/A	C/A	B/A	C/A
AUC _(0-inf) (hr*ng/ml)	522.3	463.4	495.0	88.7	94.8	83.9, 93.9	89.6, 100.3
AUC _(0-final) (hr*ng/ml)	492.2	436.1	468.1	88.6	95.1	83.8, 93.7	90.0, 100.5
C _{max} ng/ml)	20.4	17.4	19.8	85.2	96.9	80.2, 90.6	91.2, 103.0
LS = Mínimos cuadrados							

Conclusión

- 5 No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles en plasma de d- o l-anfetamina cuando se administró SPD465 en 50 mg a sujetos en estado de ayuno, después de una comida alta en grasa, o cuando la SPD465 fue administrada con salsa de manzana. Los hallazgos farmacocinéticos indican que en la presencia de una comida alta en grasa, la rata de absorción de d- y l-anfetamina disminuye pero el grado de absorción no se afecta. Así, estos resultados muestran que la SPD465 administrada con alimento fue bioequivalente a la SPD465 administrada sin alimento.

10 Ejemplo 10

Un estudio de escalamiento de dosis, de etiqueta abierta, con aleatorización de bloque incompleto, de tres periodos, con cuatro tratamientos, de la farmacocinética de la SPD465 administrada en estado de balance en voluntarios adultos saludables (estudio clínico 110)

- 15 El objetivo primario de este estudio fue determinar la farmacocinética de la administración de SPD465 después de una dosis repetida durante un rango de dosis de 12.5 mg a 75 mg. Todos los sujetos recibieron SPD465 a una dosis de 12.5 mg una vez al día durante 7 días en el Periodo 1. La dosis fue incrementada de tal manera que la mitad de los sujetos recibieron 25 mg y los otros recibieron 50 mg una vez al día durante los siguientes 7 días (Periodo 2). En el Periodo 3, todos los sujetos recibieron un incremento a 75 mg una vez al día durante 7 días después del Periodo 2.

- 20 Se recolectaron muestras de sangre de cada sujeto en los días 1, 5, 6 y 7 de cada Periodo para la determinación de las concentraciones de d- y l-anfetamina. Las muestras de sangre y orina fueron recolectadas el día 7 del Periodo 3 para identificación del metabolito.

0170 Los sujetos recibieron la administración de las dosificaciones de SPD465 descritas en la Tabla 16.

Tabla 16

Nivel de dosis	Modo de administración	Número de lote
12.5 mg (Período 1)	1 cápsula x 12.5 mg	A08763A
25 mg (Período 2)	1 cápsula x 25 mg	A08767A
50 mg (Período 2)	1 cápsula x 50 mg	A08762A
75 mg (Período 3)	2 cápsulas x 37.5 mg	A08761A

Los parámetros farmacocinéticos calculados incluyeron:

5 C_{max} : concentración máxima en plasma

T_{max}: tiempo de concentración máxima en plasma

AUC₀₋₂₄: área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de tiempo 0 a tiempo 24 horas.

C_{min}: concentración mínima en plasma

CL/F: eliminación oral aparente

10 CL/F/Wt: eliminación oral aparente con peso ajustado

R: relación de acumulación

AUC₀₋₂₄/AUC₀₋₂₄ 12.5 mg: área bajo la curva concentración en plasma-tiempo de tiempo 0 a tiempo 24 horas en el día 7 a 25 mg, 50 mg y 75 mg con respecto a la AUC₀₋₂₄ en el día 7 a 12.5 mg.

15 Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados mediante técnicas no compartimentales utilizando WinNonlin® Professional versión 4.1. Todos los cálculos estuvieron basados en tiempos de muestreo reales. Los parámetros farmacocinéticos fueron determinados a partir de datos de concentración en plasma-tiempo medidos utilizando un método validado de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

Los resultados farmacocinéticos se ilustran gráficamente en las figuras 11 – 12 y 15 – 16 mostrados en la Tabla 17.

20

Tabla 17

Parámetros	Estadística	Dosis individual (Día 1)	Dosis múltiple (Día 7)			
		12.5 mg (N=18)*	12.5 mg (N=18)*	25 mg (N=9)	50 mg (N=8)	75 mg (N=17)*
d-anfetamina						
Cmax (ng/ml)	Promedio (SD)	17.0 (2.9)	22.4 (5.8)	48.5 (4.6)	94.2 (32.1)	153.5 (24.6)
Tmax (hr)	Media (min., max.)	8.0 (6.0, 9.0)	6.0 (2.0, 10.1)	8.0 (6.0, 9.0)	6.0 (4.0, 12.1)	8.0 (6.0, 12.0)
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	Promedio (SD)	248.5 (45.3)	351.3 (87.5)	742.0 (77.5)	1499.7 (504.9)	2526.2 (495.1)
Cmin (ng/mL)	Promedio (SD)	--	7.6 (2.9)	17.2 (5.6)	38.2 (10.5)	66.8 (23.8)
CL/F (L/hr)	Promedio (SD)	39.0 (7.2)	29.5 (13.5)	25.5 (2.8)	29.5 (16.6)	22.9 (3.7)
CL/F/Wt (L/hr/kg)	Promedio (SD)	0.51 (0.09)	0.40 (0.18)	0.35 (0.05)	0.40 (0.23)	0.31 (0.06)
R	Promedio (SD)	--	1.4 (0.30)	--	--	--
AUC ₀₋₂₄ /AUC ₀₋₂₄ 12.5 mg	Promedio (SD)	--	--	2.2 (0.4)	4.2 (0.6)	8.0 (4.0)
1-anfetamina						
Cmax (ng/ml)	Promedio (SD)	5.2 (0.9)	7.6 (1.8)	15.9 (1.6)	30.2 (8.7)	52.0 (9.6)
Tmax (hr)	Media (min., max.)	8.0 (6.0, 10.0)	8.0 (2.0, 10.1)	8.0 (4.0, 9.0)	9.0 (4.0, 12.1)	8.0 (6.0, 12.0)
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	Promedio (SD)	81.3 (14.8)	126.4 (29.9)	261.5 (31.8)	514.7 (148.5)	899.3 (205.9)
Cmin (ng/mL)	Promedio (SD)	--	3.0	6.6	14.8	26.8

			(1.0)	(2.1)	(4.3)	(10.1)
CL/F (L/hr)	Promedio (SD)	39.7 (7.1)	26.8 (10.2)	24.2 (3.1)	26.6 (9.7)	21.6 (3.9)
CL/F/Wt (L/hr/kg)	Promedio (SD)	0.52 (0.08)	0.36 (0.14)	0.34 (0.05)	0.36 (0.14)	0.30 (0.07)
R	Promedio (SD)	--	1.6 (0.3)	--	--	--
AUC ₀₋₂₄ /AUC ₀₋₂₄ 12.5 mg	Promedio (SD)	--	--	2.2 (0.4)	4.1 (0.8)	7.8 (3.4)
*N indica el número de sujetos en la población de seguridad que tomaron fármaco. Debido a la terminación temprana o a datos perdidos, algunos sujetos pueden no estar contribuyendo a los resultados en todos los puntos de tiempo.						

La proporcionalidad de dosis de las C_{max} y AUC₀₋₂₄ de la d- y l-anfetamina de SPD465 fue analizada utilizando el modelo de potencia y gráficamente representando sujetos individuales y C_{max} y AUC₀₋₂₄ en el día 7 promedio contra la dosis con la línea de regresión del modelo de potencia estimada. Véanse figuras 13 – 14 y 17 -18.

- 5 Estos resultados mostraron que las dosis repetidas de SPD465 llevaron a la acumulación de d- y l-anfetamina en plasma consistente con la vida media y la dosificación del compuesto. Adicionalmente, la C_{max} y AUC₀₋₂₄ se incrementaron linealmente con dosis creciente de SPD465. Debido a que la SPD465 incluye una perla de liberación inmediata, una perla de liberación por pulsos retardada y una perla de liberación sostenida en una relación 1:1:1, la C_{max} y AUC₀₋₂₄ para la perla de liberación sostenida sola se incrementa también linealmente con las dosis crecientes de SPD465 (por ejemplo, la C_{max} para 25 mg de la perla de liberación sostenida es dos veces la C_{max} para 12.5 mg de la perla de liberación sostenida, y la C_{max} para 37.5 mg de la perla de liberación sostenida es 3x la C_{max} para 12.5 mg de la perla de liberación sostenida.
- 10

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) una perla de liberación inmediata que comprende al menos una sal de anfetamina;
- (b) una primera perla de liberación retardada que comprende al menos una sal de anfetamina; y
- (c) una segunda perla de liberación retardada que comprende al menos una sal de anfetamina;

en donde la primera perla de liberación retardada provee liberación por pulsos de al menos una sal de anfetamina y la segunda perla de liberación retardada provee liberación sostenida de al menos una sal de anfetamina.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la primera perla de liberación retardada y la segunda perla de liberación retardada comprenden un recubrimiento entérico.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el recubrimiento entérico es dependiente del pH.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la primera perla de liberación retardada y la segunda perla de liberación retardada comprenden los mismos o diferentes recubrimientos entéricos.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es bioequivalente a ADDERALL[®]XR seguida por una formulación de anfetamina de liberación inmediata administrada 8 horas después del ADDERALL[®]XR; en donde la dosificación combinada del ADDERALL[®]XR y la formulación de liberación inmediata es igual a la dosificación de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano da como resultado una C_{max} de la d-anfetamina de aproximadamente 50 ng/ml.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el área bajo la curva de la d-anfetamina desde tiempo 0 al tiempo final medido ($AUC_{0-final}$) después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano es aproximadamente 1058 ng·hr/ml, y/o en donde el área bajo la curva de l-anfetamina desde tiempo 0 a tiempo infinito (AUC_{0-inf}) después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano es aproximadamente 1085 ng·hr/ml.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la T_{max} de la d-anfetamina es aproximadamente 8.2 horas después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la C_{max} de la l-anfetamina después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano es aproximadamente 15 ng/ml.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el área de la l-anfetamina bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo final medido ($AUC_{0-final}$) después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano es aproximadamente 354 ng·hr/ml, y/o en donde el área bajo la curva de la l-anfetamina desde tiempo 0 hasta tiempo infinito (AUC_{0-inf}) después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano es aproximadamente 373 ng·hr/ml.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde T_{max} de la l-anfetamina es aproximadamente 8.4 horas después de la administración de una dosis de 37.5 mg de la composición farmacéutica a un paciente humano.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la perla de liberación inmediata y al menos una perla de liberación retardada están presentes en un núcleo sencillo o están presentes en diferentes núcleos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la al menos una sal de anfetamina está colocada como recubrimiento sobre un núcleo, o en donde la al menos una sal de anfetamina está incorporada en un núcleo.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, la cual comprende adicionalmente una capa protectora sobre al menos un recubrimiento entérico, y/o la cual comprende adicionalmente una capa protectora entre la sal de anfetamina y al menos un recubrimiento entérico.

15. La composición de la reivindicación 5, en donde la cantidad de al menos una sal de anfetamina es aproximadamente 12.5 mg, 18.75 mg, 25 mg, 31.25 mg, 37.5 mg, 43.75 mg, 50 mg o 75 mg.

FIG. 1

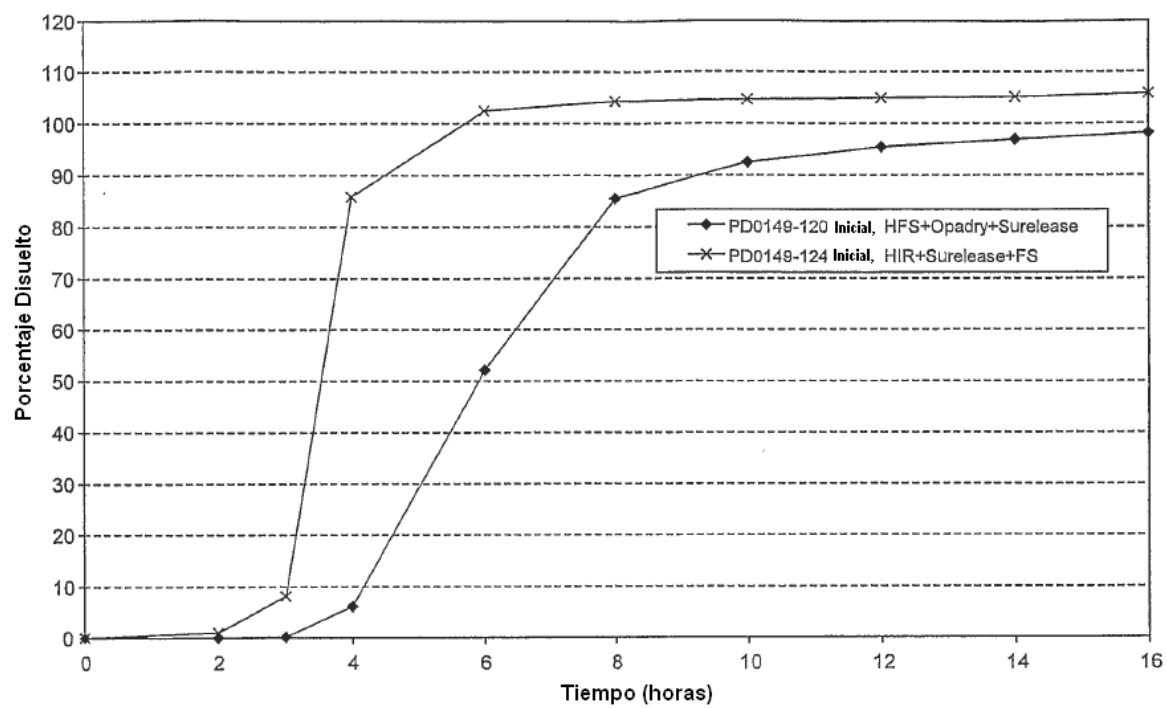


FIG. 2

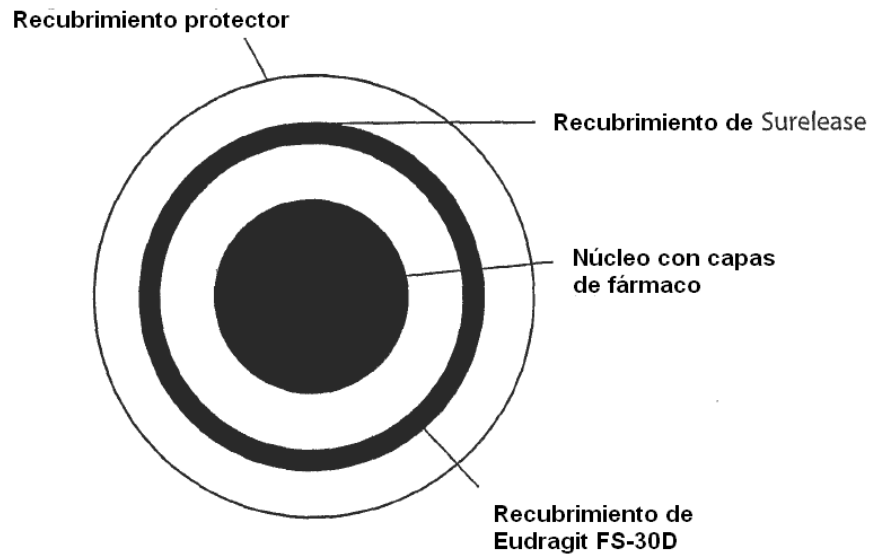


FIG. 3

Cápsula de Liberación Sostenida SPD465

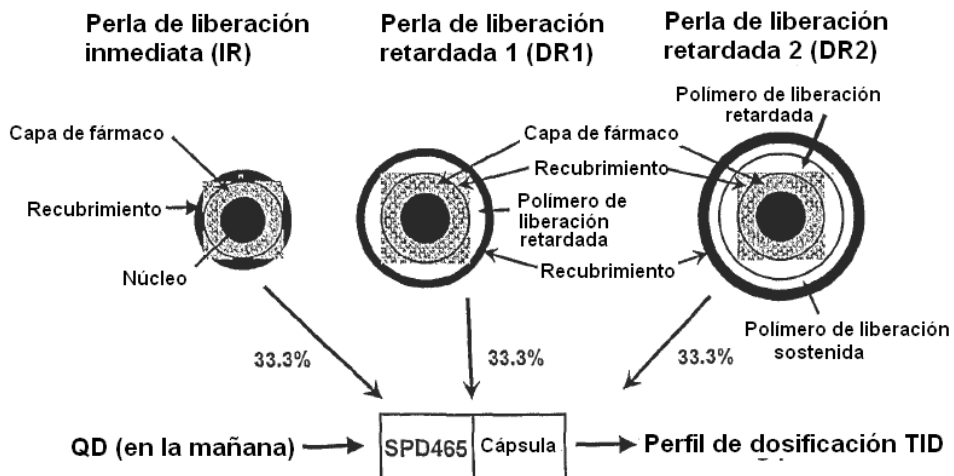


FIG. 4

Perfil de disolución de cápsulas de 12.5 mg de SPD465 Lote # A03552A

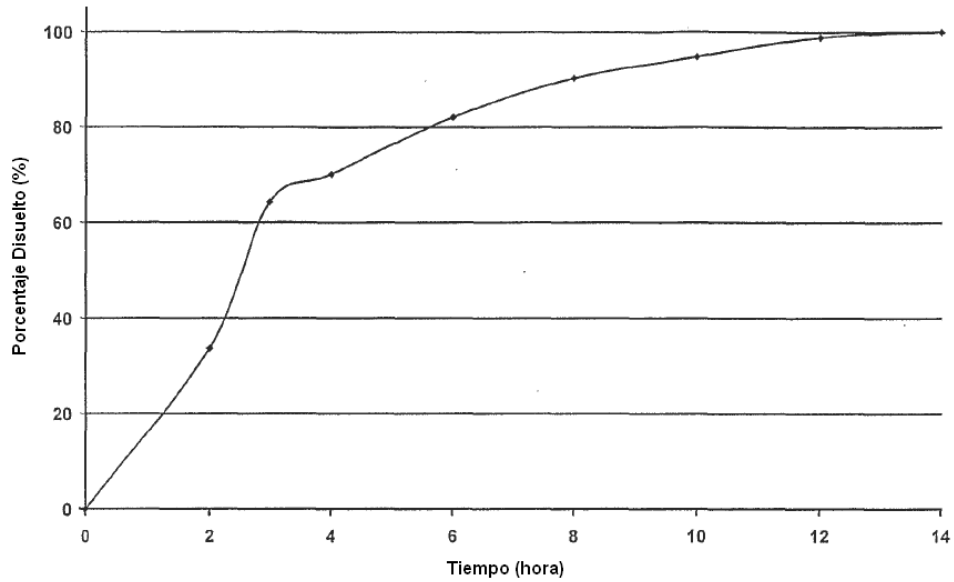


FIG. 5

Perfil de disolución de cápsulas de 25 mg de SPD465 Lote # A03547A

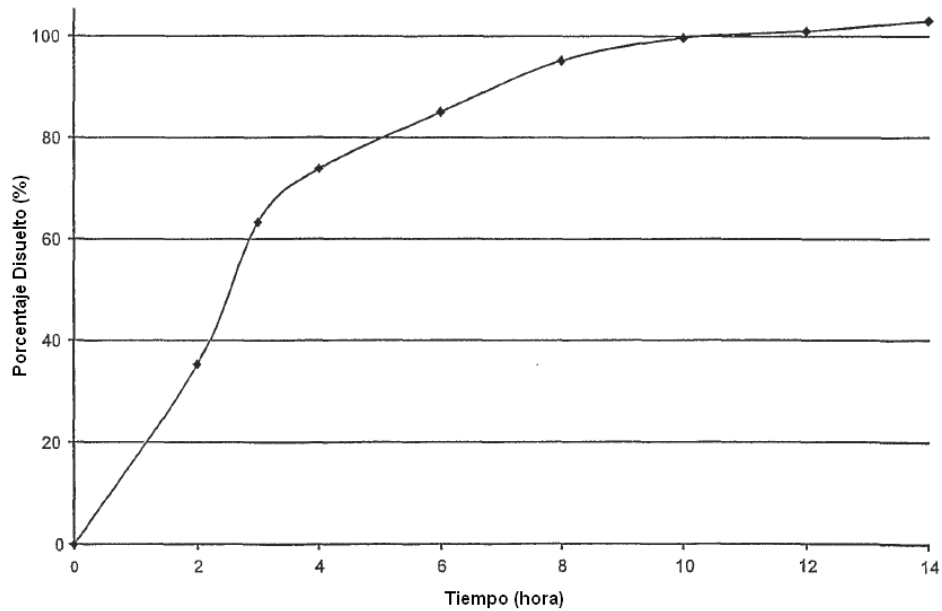


FIG.6

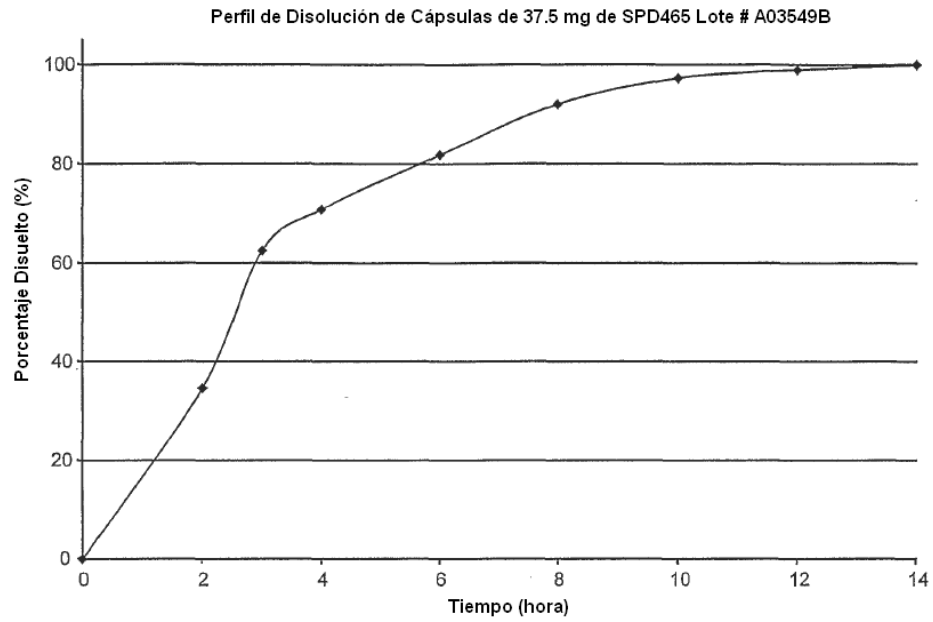


FIG.7

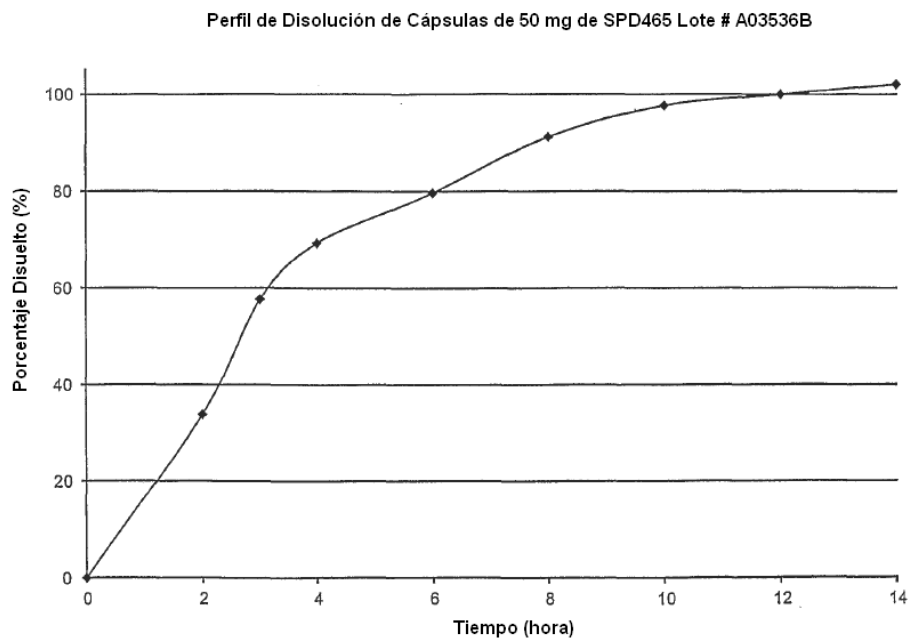


FIG.8

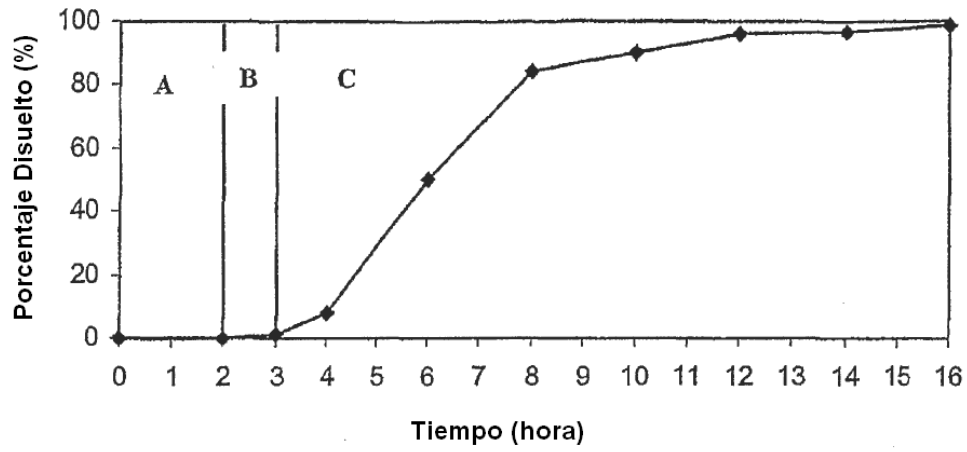


FIG.9

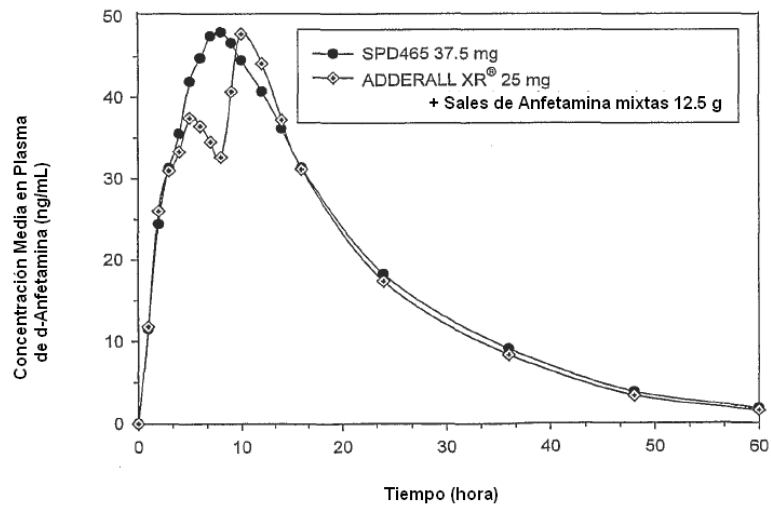


FIG. 10

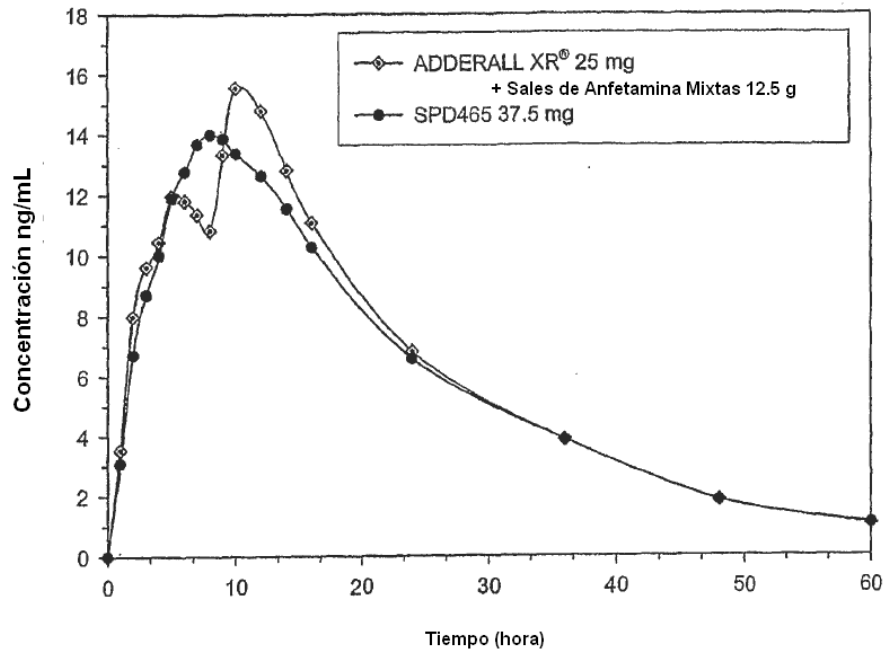


FIG. 11

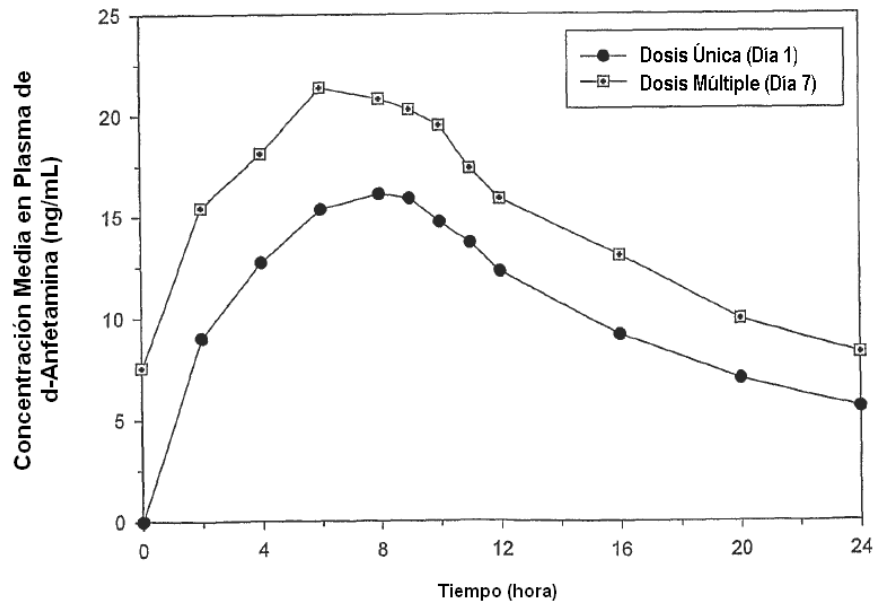


FIG. 12

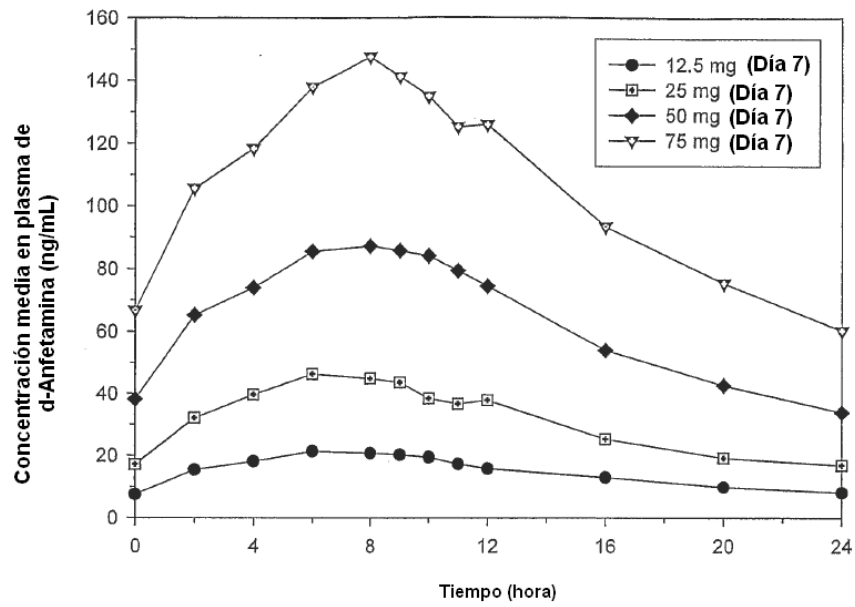


FIG. 13

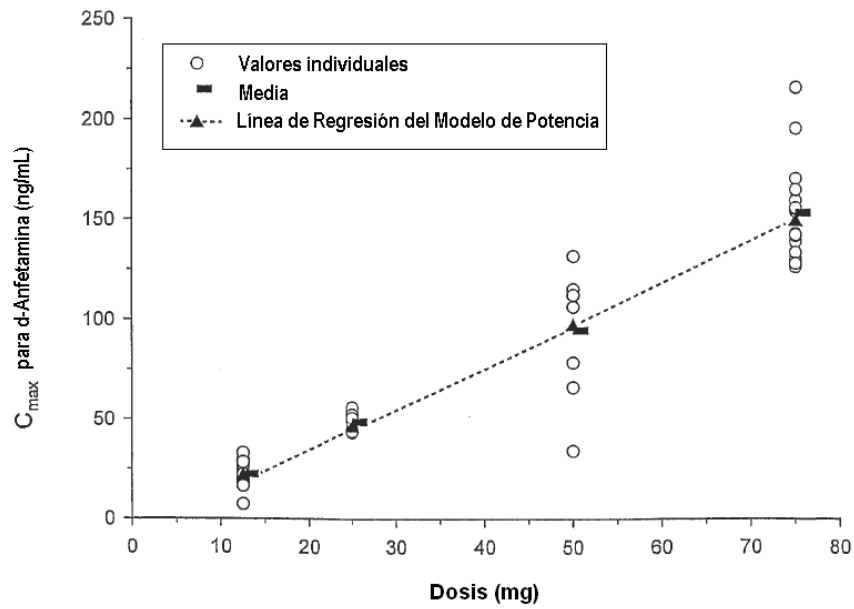


FIG. 14

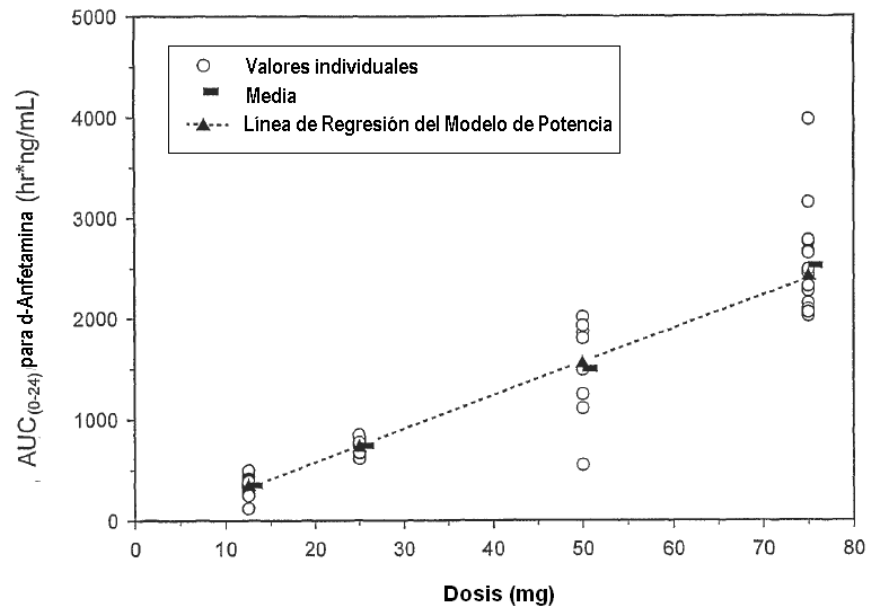


FIG. 15

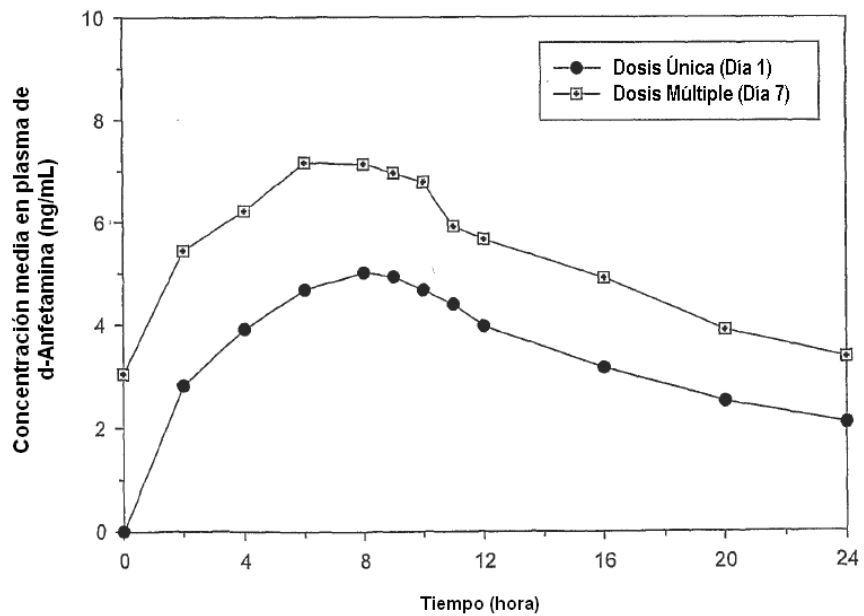


FIG. 16

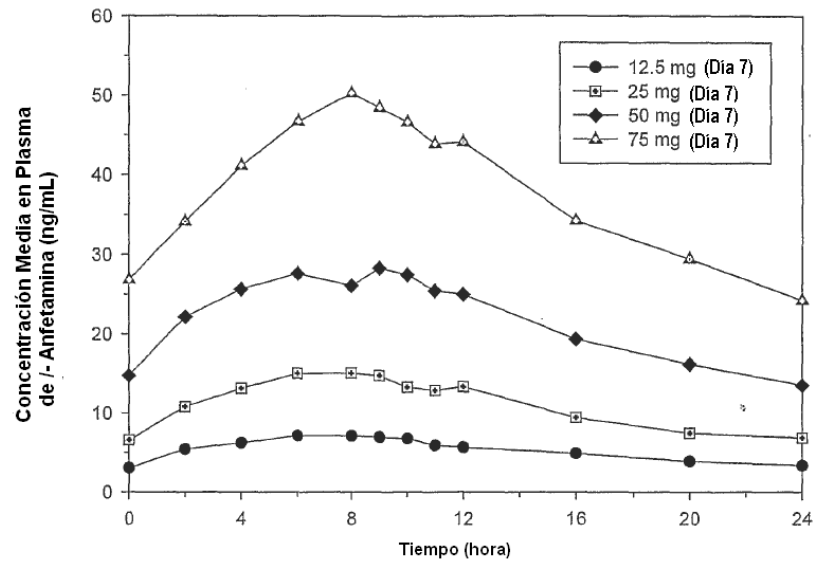


FIG. 17

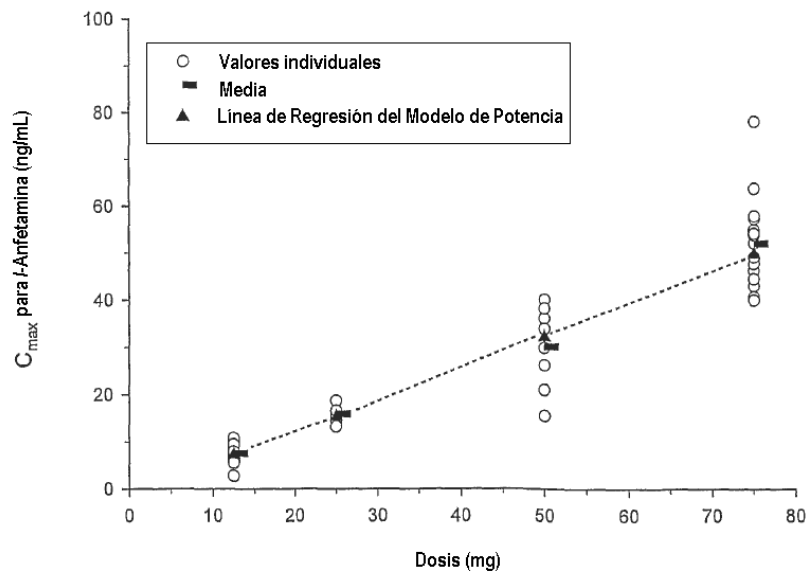


FIG. 18

