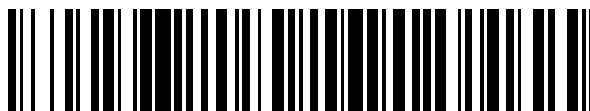


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 141**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011** **E 11703469 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2536402**

54 Título: **Composiciones que comprenden anfetamina y lisdexanfetamina**

30 Prioridad:

16.02.2010 GB 201002612

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

02.10.2015

73 Titular/es:

JAGOTEC AG (100.0%)
Eptingerstrasse 61
4132 MuttENZ, CH

72 Inventor/es:

VERGNAULT, GUY y
GRENIER, PASCAL

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 547 141 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden anfetamina y lisdexanfetamina

- 5 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas y a su uso en el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

10 El TDAH es un trastorno neuro-conductual crónico caracterizado por niveles de desarrollo inapropiados de hiperactividad, impulsividad e inatención. Los pacientes con TDAH tienen la dificultad de regular su atención, inhibir su atención a estímulos no relevantes y/o centrarse demasiado intensamente en estímulos específicos a la exclusión de lo que es relevante. Los síntomas clínicos son diversos y pueden afectarse por la edad, sexo, afecciones comórbidas y el entorno en el que un propio paciente se encuentra.

15 Se estima que el TDAH afecta a un porcentaje relativamente pequeño de la población en edad escolar, pero se cree que el número de personas afectadas aumenta enormemente cuando se tienen en cuenta poblaciones adolescentes y adultas ya que aproximadamente el 30-70 % de los niños con TDAH continuarán presentando síntomas en la adultez.

20 El tratamiento consiste en terapia farmacológica y enfoques conductuales. Estimulantes, que incluyen metilfenidato y agentes basados en anfetaminas, son los fármacos normalmente empleados en la terapia farmacológica; aunque hay fármacos no estimulantes que también están disponibles cuando los pacientes no responden a estimulantes o no los toleran.

25 Los estimulantes de anfetamina solo estuvieron disponibles en formas de dosificación que tienen duración corta. Como resultado, se requirieron múltiples dosis diarias para tratar pacientes durante todo el día. Las pautas de múltiples dosificaciones diarias son, por supuesto, no óptimas principalmente por motivos de cumplimiento del paciente, particularmente con niños pequeños que frecuentemente tienen dificultad en tragar medicamentos. Además, pautas de dosificación complicadas pueden conducir a "subidas y bajadas" cuando las dosificaciones no se toman a intervalos correctos. Tales formas de dosificación también plantean dificultades particulares para los niños
30 en la escuela ya que los estimulantes, que son sustancias controladas, deben mantenerse en recipientes cerrados antes y entre administraciones.

35 Se han formulado formulaciones de estimulantes de anfetamina que actúan a largo plazo para tratar los problemas concomitantes con los mecanismos que actúan a corto plazo. Adderall XR es una forma de dosificación tal que actúa a largo plazo. Contiene 4 sales de anfetamina. Las sales se formulan en tanto formas de liberación inmediata como liberación retardada. Se dice que la forma de dosificación retiene la eficacia durante hasta aproximadamente 9 horas. Tales formas de dosificación deben ser capaces de tratar eficazmente los síntomas de un paciente a lo largo de un día escolar, pero los padres pueden enfrentarse al dilema de tanto ocuparse de un niño difícil por la tarde, como administrar una forma de dosificación suplementaria cerca del momento de irse a la cama y el riesgo de
40 aparición de insomnio.

45 En un desarrollo más reciente se ha preparado una forma de liberación prolongada similar a la de Adderall XR. El producto, desarrollado por Shire Pharmaceuticals, tiene un nombre de código SPD-465. Esta formulación contiene las mismas sales de anfetamina que Adderall XR, pero está diseñada para tener una duración de la acción de 14 a 16 horas. Sin embargo, el producto no ha sido lanzado y se cree que es debido a problemas relacionados con la variabilidad y efectos de tratamiento menos coherentes.

50 La bibliografía de patente describe múltiples enfoques relacionados con el desarrollo de terapias basadas en anfetaminas para TDAH. Los enfoques tomados se basan en los usos de combinaciones de anfetaminas o sus sales, o el uso de enantiómeros de anfetaminas y sus sales, en una variedad de formulaciones de liberación inmediata y/o modificada.

55 El documento US 2004/0220277 describe una formulación para el tratamiento de TDAH que comprende combinaciones de enantiómeros de anfetamina. Más específicamente, la formulación comprende relaciones molares particulares de 1-anfetamina y d-anfetamina en forma de base libre o de sal.

El documento US 2004/0059002 desvela una formulación de liberación sostenida que contiene una o más anfetaminas y/o sus sales. Las formulaciones son útiles en el tratamiento de TDAH.

60 Los documentos US 6.605.300 y US 6.322.819 desvelan ambos sistemas de administración pulsados que contienen una o más sales de anfetamina útiles en el tratamiento de TDAH. Las formas de dosificación vencen la necesidad de dosificación múltiple para lograr liberación prolongada.

65 El documento WO2004/028509 desvela una forma de dosificación de liberación sostenida que contiene una o más anfetaminas y/o sales de las mismas. Se dice que las formas de dosificación de liberación sostenida son capaces de tratar TDAH del mismo modo que Adderall XR.

El documento US 2006/0204575 desvela una forma de dosificación de liberación sostenida que contiene dos o más sales de anfetamina. Se dice que las formulaciones reducen la variabilidad en la biodisponibilidad.

El documento US 2005/0158384 describe una formulación que comprende una o más anfetaminas en forma de liberación sostenida. Se dice que la formulación proporciona perfiles en sangre similares a Adderall XR y se dice que es capaz de lograr eficacia durante un periodo de 10 a 12 horas.

El documento WO2007/133203 describe una formulación para el tratamiento de TDAH que comprende sales de anfetamina farmacéuticamente activas. La formulación comprende en particular una sal de anfetamina adaptada para liberación inmediata; y una sal de anfetamina formulada con un recubrimiento entérico para liberación retardada. El resultado es un sistema de administración pulsado, que se dice que imita la biodisponibilidad de Adderall XR, seguido de una composición de anfetamina de liberación inmediata 8 horas después.

Las desventajas que acompañan a estos enfoques incluyen variabilidad de la dosificación, insuficiente extensión de la liberación y efectos secundarios tales como insomnio. Además, un inconveniente significativo con las formulaciones de liberación sostenida en comparación con las formas de liberación inmediata adaptadas para administración múltiple reside en la necesidad de usar cantidades de anfetamina mucho mayores con elevados efectos secundarios, por ejemplo, insomnio y pérdida de apetito, y el posible abuso asociado a ellos. Por otra parte, la dosificación múltiple de las formas de liberación inmediata trae consigo desventajas como se ha descrito anteriormente.

Se ha desarrollado una alternativa al tratamiento con anfetaminas sostenidas y/o de liberación inmediata para el tratamiento de TDAH. El tratamiento se basa en el uso de un pro-fármaco de una anfetamina. Se proporciona un producto comercializado bajo el nombre comercial Vyvanse en forma de una cápsula que contiene el pro-fármaco dimesilato de lisdexanfetamina en forma de liberación inmediata que contiene celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio como excipientes. El dimesilato de lisdexanfetamina es un pro-fármaco de dexanfetamina y consiste en un conjugado de lisina y dexanfetamina en su forma de sal de dimesilato. Carece de propiedades estimulantes, pero se hidroliza en la pared del intestino para liberar d-anfetamina. Como es un material inactivo, no puede tomarse nasalmente, intravenosamente o de cualquier otra forma para lograr un efecto estimulante ilícito. Esto se considera que es una ventaja de este producto. Además, la hidrólisis metabólica del pro-fármaco necesita algún tiempo y como tal la formulación tiene un elemento de liberación controlada incorporado a pesar de que el producto contiene solo excipientes empleados en formas de dosificación de liberación inmediata. El producto puede administrar dexanfetamina durante un periodo de aproximadamente 8 horas y así es útil para tratar TDAH en poblaciones pediátricas (edades de 6 a 12), pero el grado de su duración no se considera que sea suficiente para tratar poblaciones adolescentes y adultas que tienen días activos mucho más largos.

Las formulaciones de lisdexanfetamina se han descrito en la bibliografía de patente.

El documento US 2005/0038121 describe una formulación para el tratamiento de TDAH que contiene un compuesto de lisina-anfetamina resistente al abuso. La liberación prolongada también puede lograrse debido a la hidrólisis metabólica del compuesto de lisina-anfetamina que causa una liberación retardada de la anfetamina activa.

El documento WO 2006/121552 describe una formulación resistente al abuso similar que contiene un compuesto de lisina-anfetamina.

El documento US20090137675 desvela composiciones farmacéuticas que comprenden pro-fármaco de anfetamina. Tales composiciones pueden combinarse con otras terapias. Una terapia tal es Dexedrine®, que es una forma de dosificación de dos veces al día (BID) de dexanfetamina.

A pesar de la actividad en el estado de la técnica, sigue existiendo la necesidad de formulaciones mejoradas con perfiles prolongados, en particular formulaciones que administren anfetaminas hasta 16 horas o más con el fin de ofrecer tratamientos eficaces no solo a niños, sino también a poblaciones adolescentes y adultas. Las formulaciones mejoradas también deben tener una rápida aparición de la acción y tener menos inter-variabilidad y perfiles PC más coherentes. Deben tener menos riesgo de efectos secundarios tales como insomnio y ser menos propensas al abuso. Además, las formulaciones deben presentar efecto de la alimentación reducido debido a que la tasa de liberación está controlada por el metabolismo a través de la pared del intestino y no por la tasa de disolución, siendo las tasas de disolución propensas a grandes fluctuaciones dependiendo del estado alimentado o en ayunas del paciente. Del mismo modo, debido a que la tasa de liberación está controlada por el metabolismo y no la tasa de disolución, se esperarán efectos más reproducibles y aparición reducida de insomnio.

La presente invención proporciona en uno de sus aspectos una preparación farmacéutica que comprende una anfetamina y un pro-fármaco de una anfetamina.

La anfetamina puede tener cualquier configuración estereogénica, tal como isómeros dextro y levo. La anfetamina puede usarse en forma enantiomérica o como una mezcla racémica. La anfetamina puede emplearse en forma de base libre o puede emplearse como una sal. Se conocen en la técnica sales farmacéuticamente aceptables que

incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido no tóxicas, inorgánicas y orgánicas. Sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de 2-hidroxietanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 3-hidroxi-2-naftoato, 3-fenilpropionato, acetato, adipato, alginato, amsonato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, citrato, 5 clavulanato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexafluorofosfato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, laurilsulfonato, malato, maleato, mandelato, 10 mesilato, metanosulfonato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, naftilato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, pectinato, persulfato, fosfato, fosfatoldifosfato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietyoduro, undecanoato y valerato, y similares.

15 Una sal preferida es la sal de mesilato o la sal de sulfato.

El pro-fármaco de la anfetamina comprende cualquiera de las anfetaminas citadas anteriormente que está unida a un resto químico. El resto químico puede ser cualquier resto que disminuya sustancialmente la actividad farmacológica de la anfetamina en el estado unido en comparación con la anfetamina en el estado libre. Pro- 20 fármacos adecuados son aquellos descritos en el documento WO 2006/121552, que se incorpora en el presente documento por referencia. Un pro-fármaco preferido es dimesilato de L-lisina-d-anfetamina (dimesilato de lisdexanfetamina).

No se han descrito en la materia preparaciones farmacéuticas de la presente invención que contengan una 25 combinación de anfetamina y un pro-fármaco de una anfetamina. De hecho, esta combinación de fármaco y pro-fármaco es contra-intuitiva porque la justificación en el estado de la técnica para usar el pro-fármaco es obtener una liberación sostenida de la anfetamina sin el posible abuso concomitante que existe en usar una formulación de anfetamina de liberación sostenida convencional con la anfetamina en su estado libre.

30 Combinando una anfetamina y un pro-fármaco de una anfetamina pueden tratarse los inconvenientes presentes con las formulaciones del estado de la técnica. El uso de un pro-fármaco administra liberación sostenida de anfetamina. Al mismo tiempo, una pequeña cantidad de anfetamina libre evita la latencia en la aparición de la acción después de la administración. De este modo, la rápida aparición y liberación prolongada puede lograrse por una forma de dosificación única.

35 Además, debido a que solo se usa una pequeña cantidad de anfetamina en su estado libre para extender el periodo de tiempo necesario antes de que el pro-fármaco se metabolice para liberar niveles en plasma sanguíneo terapéuticos de anfetamina, la preparación es menos propensa al abuso en comparación con formulaciones de anfetamina de liberación prolongada convencionales.

40 En las formulaciones de liberación prolongada del estado de la técnica, las anfetaminas se emplean en cantidades suficientes para administrar niveles en plasma sanguíneo terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado deseado. La presente invención se diferencia en que es una formulación de liberación prolongada que solo contiene una dosis parcial de anfetamina en su estado libre, es decir, contiene una cantidad de anfetamina que es insuficiente 45 para cubrir el periodo de tratamiento previsto completo, que puede ser 16 horas o incluso más.

En una realización preferida, la dosis de la anfetamina en su estado libre es aproximadamente 1 a 50 mg, más particularmente 5 a 30 mg.

50 Similarmente, el pro-fármaco de la anfetamina se dosifica parcialmente. Como la anfetamina en su estado libre está contribuyendo al efecto terapéutico durante un corto periodo de tiempo, la cantidad de pro-fármaco necesaria para sostener los niveles en plasma sanguíneo de anfetamina puede reducirse en comparación con la dosificación convencional de los pro-fármacos descritos en la materia. Como consecuencia de la menor dosis, se logra la liberación prolongada, pero puede reducirse la incidencia de aparición de insomnio. La cantidad de pro-fármaco 55 empleada dependerá de la naturaleza del pro-fármaco particular empleado, pero debe ser suficiente para proporcionar 5 a 50 mg de anfetamina liberada. En una realización preferida, empleando dimesilato de lisdexanfetamina, la cantidad de pro-fármaco empleada es 18 a 180 mg, más particularmente 25 a 75 mg.

60 Las formas de dosificación según la invención están adaptadas para administración una vez al día y contienen dosis fraccionarias individuales de cada uno de la anfetamina y el pro-fármaco de anfetamina.

En particular, la cantidad de anfetamina empleada puede ser suficiente para proporcionar aproximadamente 1/3 de la dosis terapéutica requerida de la sustancia activa de anfetamina (es decir, base libre de anfetamina). La cantidad de pro-fármaco de anfetamina empleada puede ser suficiente para proporcionar aproximadamente 2/3 de la dosis 65 terapéutica requerida de la sustancia activa de anfetamina. Así, por ejemplo, en el caso de la anfetamina que es sulfato de dexanfetamina y el pro-fármaco que es dimesilato de lisdexanfetamina, la cantidad de sulfato de

dexanfetamina empleada es aproximadamente 1/6 en peso relativo a aproximadamente 5/6 en peso de dimesilato de lisdexanfetamina.

En el caso de combinaciones distintas de sulfato de dexanfetamina y dimesilato de lisdexanfetamina, dependiendo de la fracción deseada de sustancia activa de anfetamina proporcionada por la anfetamina y el pro-fármaco de anfetamina, el experto puede calcular fácilmente los pesos relativos de anfetamina y pro-fármaco necesarios, teniendo en cuenta el contraíón de anfetamina (si lo hay) y la naturaleza y estructura del pro-fármaco empleado.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una preparación farmacéutica como se ha definido anteriormente que es eficaz para proporcionar una liberación sustancialmente completa de tanto anfetamina como pro-fármaco de anfetamina en aproximadamente 0,5 a 1 horas *in vitro* en un aparato de disolución de la USP Tipo II, 900 ml de HCl 0,1 a 37 grados centígrados y 50 rpm.

En otro aspecto, la preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente en este documento proporciona una disolución de la anfetamina de aproximadamente el 5 al 30 % en el plazo de 0,5 horas, aproximadamente el 30 al 70 % en el plazo de 1,0 hora y no inferior al 80 % en el plazo de 1,5 horas cuando se mide en un aparato de disolución de la USP Tipo II, 900 ml de HCl 0,1 a 37 grados centígrados y 50 rpm.

En otro aspecto la preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente en este documento proporciona la disolución del pro-fármaco de anfetamina de aproximadamente el 5 al 50 % en el plazo de 5 min, aproximadamente el 20 al 70 % en el plazo de 10 min y no inferior al 80 % en el plazo de 20 min cuando se mide en un aparato de disolución de la USP Tipo II, 900 ml de HCl 0,1 a 37 grados centígrados y 50 rpm.

Procedimientos para llevar a cabo las pruebas de disolución *in vitro* son muy conocidos en la técnica. Normalmente, un aparato de disolución puede ajustarse programando la temperatura, rotación y tiempo de ejecución a 37 grados centígrados, 50 rpm y 24 horas. Normalmente, se disponen 900 ml de medio de disolución en cada uno de seis recipientes del aparato de disolución. El aparato se ensambla y el medio de disolución se equilibra a 37 grados y se saca el termómetro. Se dispone una forma de dosificación unitaria en cada uno de los seis recipientes. La rotación de la pala se inicia a la velocidad de 50 rpm durante 24 horas. Se toman alícuotas (cada una de 6 ml) y se sustituyen sucesivamente con volúmenes iguales de medio de disolución fresco, a los periodos de intervalo deseados, de cada uno de los seis recipientes.

La cantidad de anfetamina disuelta o pro-fármaco de anfetamina puede determinarse convencionalmente por HPLC. La cuantificación puede efectuarse por comparación de la altura del pico de HPLC (o área) con la altura del pico (o área) tomada de una representación estándar de concentración frente a la altura del pico (o área) para patrones de concentración conocida.

Las preparaciones de prueba se inyectan por separado en el cromatógrafo después de filtrar a través de un filtro de membrana de 0,45 [μ]m. Se registran los cromatogramas y las respuestas pico del pico de prueba se comparan en términos de área con un patrón. Entonces puede calcularse la cantidad de anfetamina o pro-fármaco liberado en porcentaje (%).

La presente invención proporciona en otro de sus aspectos una forma de dosificación como se ha descrito anteriormente en este documento, que proporciona un tiempo medio hasta la concentración plasmática pico ($T_{\text{máx}}$) de anfetamina, que se produce aproximadamente 1 a 12 horas después de la administración por vía oral a un sujeto humano. Los valores de $T_{\text{máx}}$ pueden variar dentro de este intervalo. En particular, puede alcanzarse $T_{\text{máx}}$ dentro de 1 a 4 horas. Alternativamente, si la forma de dosificación libera su dosis con un tiempo de retraso, como se describe más completamente más adelante, puede lograrse $T_{\text{máx}}$ en un periodo de tiempo más largo, por ejemplo, de 6 a 12 horas.

La invención proporciona en otro de sus aspectos una forma de dosificación como se ha descrito anteriormente en este documento, que proporciona un $ABC_{0-48 \text{ h}}$ media de anfetamina de aproximadamente 130 a 1400 ng.h/ml (basada en una dosis de anfetamina y pro-fármaco de anfetamina equivalente a 5 a 50 mg de anfetamina).

La anfetamina presenta proporcionalidad de dosis sustancial con respecto al ABC y $C_{\text{máx}}$. Por ejemplo, una dosis de anfetamina de 30 mg proporcionará una $ABC_{0-48 \text{ h}}$ media de aproximadamente 600 a 900 h.ng/ml. Además, como hay proporcionalidad de dosis sustancial, el experto puede obtener $C_{\text{máx}}$ y ABC para otras dosis por extrapolación o interpolación de los valores medidos. A modo de otro ejemplo, una dosis de anfetamina de 10 mg proporcionará un $ABC_{0-48 \text{ h}}$ media de aproximadamente 200 a 300 h.ng/ml.

Los parámetros farmacocinéticos $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y ABC son términos muy conocidos en la técnica. $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y ABC pueden obtenerse representando las concentraciones en plasma sanguíneo de un fármaco (eje y) contra el tiempo (eje x). $C_{\text{máx}}$ es el máximo observado de esta representación y $T_{\text{máx}}$ es el tiempo a la $C_{\text{máx}}$ observada. ABC_t se corresponde con el área bajo la curva hasta ciertos puntos de muestreo (o extrapolados en algunos casos) y refleja la biodisponibilidad de un fármaco para una vía de administración dada. Estos valores normalmente se miden como valores medios.

El término “media”, como se usa en el presente documento en relación con estos parámetros farmacocinéticos, representa la medida del valor medio aritmético a través de una población de pacientes (normalmente al menos 10 pacientes).

- 5 Las preparaciones farmacéuticas como se han descrito anteriormente en este documento están adaptadas para administración una vez al día. Pueden administrar eficacia terapéutica durante periodos prolongados de tiempo, en particular hasta 18 horas, por ejemplo, 12 a 16 horas.

- 10 Tal liberación prolongada hace que las preparaciones sean adecuadas no solo para su uso con la población pediátrica, sino también con poblaciones adolescentes y adultas que tienen normalmente días activos más largos, que es actualmente una necesidad sin cumplir.

- 15 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para liberar anfetamina y pro-fármaco según un perfil de liberación modificada. Las formas de dosificación de liberación modificadas se definen por la USP como aquellas cuyas características de liberación de fármaco del transcurso de tiempo y/o localización se eligen para realizar objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por formas de dosificación de liberación inmediata convencionales. El término liberación modificada se usa frecuentemente sinónimamente con términos tales como “liberación controlada” y también “liberación sostenida” o “liberación prolongada”. La liberación modificada, sin embargo, también incluye la liberación de un fármaco (incluyendo liberación inmediata del fármaco) después de un tiempo de retardo después de la administración por vía oral, tiempo de retardo durante el cual no se libera fármaco, o sustancialmente no se libera.

- 25 Un tiempo de retardo puede ser como resultado de la respuesta de una forma de dosificación a cambio en medios fisiológicos externos, por ejemplo, un cambio en pH, un cambio en la concentración enzimática y similares. Alternativamente, un tiempo de retardo puede ser dependiente del tiempo e independiente de cambios en los medios fisiológicos. Por ejemplo, un tiempo de retardo podría derivarse del tiempo necesario para que un fármaco migre a través de un recubrimiento, y la duración del tiempo de retardo será simplemente una función del espesor y la porosidad del recubrimiento.

- 30 Una preparación farmacéutica adaptada para liberar fármacos después de un tiempo de retardo predeterminado después de la administración por vía oral podría ser particularmente útil si se desea administrar un fármaco antes de irse a la cama con el fin de que liberara el fármaco tras despertarse con el fin de detener los síntomas que se producen inmediatamente tras despertarse. Una realización tal podría ser particularmente útil en poblaciones pediátricas cuya hiperactividad puede comenzar sustancialmente inmediatamente tras despertarse. Una realización tal también podría ser particularmente útil en pacientes que sufren fatiga, en particular fatiga por cáncer, cuyos efectos debilitantes pueden producirse frecuentemente inmediatamente tras despertarse y que no se alivian por el descanso y el sueño.

- 40 En una preparación farmacéutica adaptada para liberación después de un tiempo de retardo predeterminado, se prefiere si el tiempo de retardo es un tiempo de retardo dependiente del tiempo que es independiente, o sustancialmente independiente, de cualquier cambio en el entorno fisiológico que rodea la preparación, tal como un cambio en el pH o temperatura o condiciones enzimáticas. Como el pH y la concentración enzimática pueden afectar algo por el consumo de alimentos, una realización preferida tal debe liberar el fármaco sustancialmente ausente de un efecto de la comida. El término “efecto de la comida” es muy conocido en la técnica y es una expresión para describir la variancia en la biodisponibilidad de principios activos entre estados alimentados y en ayunas.

Un tiempo de retardo adecuado para una preparación farmacéutica de la presente invención es 5 a 8 horas.

- 50 Como se establece en el presente documento, durante un tiempo de retardo no se libera nada, o sustancialmente nada, de un fármaco. Por la expresión “nada o sustancialmente nada”, como se refiere a la liberación de un fármaco de una preparación descrita en el presente documento, se indica que cualquier liberación es en cantidades tan pequeñas que no se alcanzan los niveles en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces de anfetamina. En particular, en tanto que se libere cualquier dosis, no es superior a aproximadamente el 10 %, todavía más particularmente no superior al 5 %, todavía más particularmente no superior a aproximadamente el 1 %.

- 60 Las preparaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas con un tiempo de retardo pueden administrarse, dependiendo de la longitud del tiempo de retardo, antes de irse a la cama. Una preparación tal tiene las ventajas concomitantes que se han descrito anteriormente asociadas a la liberación del fármaco poco antes de despertarse por la mañana

El término “mañana”, como se usa en el presente documento, se refiere al periodo temprano en el día después de que un paciente se haya despertado después de durante el sueño de la noche, generalmente entre 6 a.m. y 10 a.m.

- 65 Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente en este documento adaptada para administración por vía oral antes de irse a la cama.

Por "irse a la cama", como este término se refiere al programa de dosificación descrito anteriormente, se indica un periodo inmediatamente antes de que un sujeto se retire a la cama para dormir. Este periodo puede diferenciarse de sujeto a sujeto, y sustancialmente cuando se comparan los hábitos de sueño de los niños con adultos. Más particularmente, irse a la cama es entre aproximadamente 7 pm hasta medianoche, todavía más particularmente

Si la preparación farmacéutica está adaptada o no para liberación después de un tiempo de retardo, se prefiere que la preparación farmacéutica esté adaptada para la liberación inmediata de la anfetamina con el fin de garantizar que el paciente recibe los niveles en plasma terapéuticos de anfetamina tan rápidamente como sea posible después de la administración.

La preparación farmacéutica también podría adaptarse para liberación inmediata del pro-fármaco de anfetamina. Sin embargo, también se contempla que la preparación farmacéutica esté adaptada para la liberación controlada del pro-fármaco. La forma precisa de la preparación farmacéutica elegida para administrar el pro-fármaco dependerá del perfil de liberación deseado y está perfectamente dentro del alcance del experto para seleccionar un principio de formulación apropiado con el perfil de liberación diana deseado en mente.

En una realización particular, la preparación farmacéutica se formula para liberar el pro-fármaco de anfetamina en una liberación sostenida. En formulaciones convencionales que contienen lisdexanfetamina en forma de liberación inmediata, a medida que la formulación libera el pro-fármaco en el tubo gastrointestinal, empieza a hidrolizarse para liberar dexanfetamina. Si, en una preparación farmacéutica, este proceso se retarda ligeramente formulando el pro-fármaco en una forma de liberación sostenida, la aparición de niveles en plasma sanguíneo terapéuticos se retardará. Si este retardo está adaptado de forma que el tiempo hasta la concentración terapéutica mínima de la anfetamina liberada del pro-fármaco coincida con el tiempo al que las concentraciones de liberación inmediata de anfetamina disminuyen por debajo de un nivel terapéutico, entonces podrán emplearse menores cantidades de pro-fármaco durante una duración dada de la liberación prolongada.

En la manera descrita anteriormente, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrar anfetamina en una manera de acción rápida y durante una duración prolongada para cumplir las necesidades terapéuticas en una forma de una vez al día conveniente.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente en este documento para administración por vía oral con administración una vez al día. Pueden administrarse la anfetamina y el pro-fármaco de una manera secuencial, simultánea o separada.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención están previstas para administración a través de la vía oral. Como tales, pueden adoptar cualquier forma convencional en la materia, es decir, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, polvos, pellas, gránulos, jarabes y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden configurarse de cualquier manera adecuada teniendo en cuenta el perfil de liberación particular que se busca. Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar en la tasa de liberación característica de liberación inmediata a liberación controlada, o un perfil mixto de liberación inmediata y liberación controlada. La liberación puede ser continua o pulsada.

La preparación farmacéutica puede ser monolítica y contener tanto la anfetamina como el pro-fármaco en una matriz de liberación inmediata común, o la matriz puede adaptarse para liberación controlada.

Alternativamente, la forma de dosificación puede contener múltiples fases discretas, una o más de las cuales contendrá la anfetamina, y una o más de las cuales contendrá el pro-fármaco de anfetamina. Las fases pueden adaptarse para liberación inmediata o liberación controlada. Las diferentes fases pueden estar en forma de capas de un comprimido multi-capas, en cuyo caso pueden estar dispuestas tipo sándwich o en una disposición concéntrica.

Alternativamente, puede ser una fase de núcleo en la que se dispersan una o más fases discretas, estando de nuevo cada fase adaptada para liberación controlada o inmediata.

Todavía además, la preparación farmacéutica puede estar en forma de multi-partículas o mini-comprimidos o perlas cada uno adaptado para un perfil de liberación particular. Tales multi-partículas o mini-comprimidos o perlas pueden estar contenidos en un sobre o en una cápsula. El experto apreciará que hay una amplia variedad de posibles configuraciones para las preparaciones farmacéuticas y la configuración particular dependerá del perfil de liberación buscado.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un método para tratar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en un paciente en necesidad de tal tratamiento que comprende la etapa de proporcionar dicho paciente con una preparación farmacéutica como se ha definido anteriormente en este documento.

En una realización particular, en un método descrito anteriormente el paciente es un niño de edad 6 a 12.

En otra realización particular, si el paciente es un niño, el método comprende la etapa de administrar al irse a la cama una preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente adaptada para ser liberada después de un tiempo de retardo.

- 5 En otra realización particular, en un método descrito anteriormente el paciente es un adolescente o un adulto.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un método para tratar fatiga que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una preparación farmacéutica como se ha definido anteriormente en este documento.

- 10 En una realización particular en un método descrito en el párrafo precedente la fatiga es fatiga por cáncer.

- 15 En otra realización particular se proporciona un método de tratamiento de fatiga por cáncer, que comprende la etapa de administrar a un paciente al irse a la cama una preparación farmacéutica como se ha descrito anteriormente adaptada para ser liberada después de un tiempo de retardo.

- 20 Con el fin de facilitar la preparación de las preparaciones farmacéuticas descritas anteriormente se proporciona, en otro aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de una preparación farmacéutica útil en la presente invención.

Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse tratando la anfetamina y pro-fármaco con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y formulando la mezcla resultante en la forma deseada usando técnicas muy conocidas en la técnica.

- 25 También se describen técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Arthur Osol, 1553-93 (1990), que se incorpora en el presente documento en su totalidad para este fin.

- 30 Las técnicas incluyen granulación del fundido, granulación en húmedo, mezcla en seco, granulación en seco, co-precipitación, extrusión y extrusión del fundido.

- 35 Cuando la preparación está en forma de un comprimido, el comprimido puede prepararse por tanto compresión directa, granulación en seco (compresión doble y compactación con rodillo) como por granulación en húmedo. Las técnicas de granulación en húmedo pueden ser tanto acuosas como no acuosas. Pueden seleccionarse disolventes no acuosos de un grupo que comprende etanol, alcohol isopropílico, acetona o cloruro de metileno.

- 40 Pueden prepararse comprimidos por métodos de compresión por la aplicación de altas presiones a polvos o granulados utilizando punzones de acero y matrices. De este modo pueden formarse una amplia variedad de formas, tamaños y marcas de superficie dependiendo del tamaño y diseño de los punzones y matrices empleados. A escala industrial pueden producirse usando prensas rotatorias, por ejemplo, una prensa Manesty, prensa Liverpool, United Kingdom o una Korsch y Kilian, Berlín, Alemania. Las prensas operan generalmente a presiones de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 kg/cm².

- 45 La granulación en seco (formada por compresión doble o compactación con rodillo) implica la compactación de polvos a alta presión en grandes compactos de comprimido. Los granulados también pueden formarse comprimiendo/presionando polvos entre rodillos de un Chilsonator para formar cintas delgadas y densas. Estos compactos se muelen a continuación y se tamizan para formar gránulos del tamaño de partícula deseado.

- 50 La granulación en húmedo es una técnica ampliamente empleada en la materia y comprende las etapas de i) pesar y combinar componentes y excipientes farmacéuticos; ii) preparar una masa húmeda de los componentes y excipientes; iii) tamizar la masa en pellas o gránulos; iv) secar el gránulo; v) clasificar el gránulo por tamizado; vi) añadir lubricante según convenga y combinar; y vii) formar comprimidos por compresión.

- 55 Si debe requerirse recubrimiento de las preparaciones farmacéuticas, esto puede lograrse usando técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en prensa, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en bandeja o técnicas de recubrimiento por suspensión de aire generalmente conocidas en la técnica. Todas las técnicas tratadas anteriormente se describen en detalle en Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Chapter 7, Seventh Edition, 1999 (Lippincott Williams & Wilkins), que se incorpora en el presente documento por referencia para este fin.

- 60 Los excipientes pueden emplearse en las preparaciones farmacéuticas para optimizar las propiedades a granel de la preparación y para afectar el perfil de liberación deseado. Estos excipientes normalmente incluyen diluyentes o cargas, que añaden masa para permitir que se preparen formulaciones de un tamaño deseado; aglutinantes o adhesivos, que promueven la adhesión de las partículas de una formulación para mantener la integridad de la forma de dosificación; disgregantes o agentes disgregantes, que promueven la rotura de la forma de dosificación después de la ingestión para hacer los componentes más fácilmente disponibles; antiadherentes, deslizantes o lubricantes,
- 65

que potencian el flujo de los materiales de formación de comprimidos, por ejemplo, en matrices de comprimidos, previenen la pegajosidad de la formulación a la maquinaria de preparación de comprimidos; y diversos adyuvantes tales como colorantes y aromatizantes.

- 5 Diluyentes adecuados incluyen cargas inertes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina tales como las calidades de Avicel, PH101 PH102 ,PH112, PH113, PH200, PH300, PH301, CE 15, HFE 102, PH 102 SCG; lactosa tal como lactosa monohidratada, lactosa anhidra y Pharmatose DCL 21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress, Calipharm, Datab; manitol; almidón, almidones modificados; sorbitol; fructosa; sacarosa; y glucosa. Los diluyentes se seleccionan cuidadosamente para coincidir con los requisitos específicos en la preparación. El diluyente se usa preferentemente en una cantidad del 10 % al 90 % en peso, más particularmente del 50 % en peso, de la preparación farmacéutica.

- 15 Lubricantes y deslizantes adecuados, que incluyen agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que va a comprimirse, son, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil 200, Cab O Sil; talco; ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol y laurilsulfato de sodio. El lubricante se usa preferentemente en una cantidad del 0,5 al 2 % en peso, en particular del 1 % en peso, de la preparación farmacéutica.

- 20 Aglutinantes adecuados incluyen polietilenglicoles tales como PEG 6000; alcohol cetosteárico; alcohol cetílico; polioxietilentalquiléteres; derivados de aceite de ricino con polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de sorbitano con polioxietileno; estearatos de polioxietileno; poloxámeros; ceras, ácidos alginicos y sales de los mismos; HPC; HPMC; metilcelulosa; maltodextrina y dextrina; povidona; gomas; almidón y almidones modificados. El aglutinante puede usarse preferentemente en una cantidad del 2 al 10 % en peso, más particularmente del 5 % en peso, de la forma de dosificación.

- 25 Disgregantes adecuados incluyen glicolato sódico de almidón, tal como Explotab, crospovidona tal como Kollidon CL, Polyplasdone XL, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa sódica tal como AcDiSol, y almidón. El disgregante puede usarse preferentemente en una cantidad del 2 al 10 % en peso, más particularmente del 5 % en peso, de la forma de dosificación.

- 35 Si se requiere una liberación inmediata particularmente rápida, con o sin un tiempo de retardo, la preparación puede comprender un agente tensioactivo tal como laurilsulfato de sodio, monoglicerato de sodio, monooleato de sorbitano, mono-oleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monobutirato de glicerilo, uno cualquiera de la línea Pluronic de polímeros tensioactivos, o cualquier otro material adecuado con propiedades tensioactivas o cualquier combinación de los anteriores.

Los materiales tensioactivos pueden estar presentes en la preparación en cantidades del 0,1 al 10 % en peso.

- 40 Los excipientes totales empleados pueden estar presentes en la forma de dosificación en cantidades del 1,00 al 99,99 % en peso.

- 45 Ejemplos adicionales de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular las preparaciones se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association.

Si se desea liberar anfetamina o el pro-fármaco con una liberación controlada a diferencia de una liberación inmediata, entonces la preparación, además de cualquiera de los excipientes descritos anteriormente, debe emplear un agente de control de la tasa de liberación.

- 50 El término liberación controlada como se refiere a las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se refiere a aquella preparación, o una parte de la misma, que comprende una fase que está adaptada para liberar una dosis de anfetamina o pro-fármaco dentro de un cierto tiempo para lograr un objetivo terapéutico no posible usando una fase de liberación inmediata convencional.

- 55 El término "agente de control de la tasa de liberación" incluye cualquier agente o agentes que solos o en combinación, opcionalmente junto con otros excipientes, controlan la tasa de liberación de un fármaco en términos de duración con el fin de dar un efecto terapéutico no posible con una formulación de liberación inmediata convencional, e incluye polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos o mezclas de los mismos, o copolímeros de los mismos, o mezclas de estos polímeros y copolímeros.

- 60 El agente de control de la liberación puede estar en una matriz en la que un fármaco se disuelve o dispersa. Alternativamente, el agente de control de la liberación puede estar en una capa o recubrimiento que rodea una matriz que contiene un fármaco. Todavía además, puede emplearse en una matriz y un recubrimiento. Cuando el agente de control de la liberación está en la capa o recubrimiento, la matriz también puede contener un agente de control de la liberación, o puede adaptarse para liberación inmediata, o una mezcla de ambos.

- Ejemplos de agentes de control de la tasa de liberación que van a usarse en la presente invención incluyen hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa); poli(óxido de etileno); alquilcelulosa tal como etilcelulosa y metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados hidrófilos de celulosa; polietilenglicol; acetato de celulosa; acetato-butilato de celulosa; acetato-ftalato de celulosa; acetato-trimelitato de celulosa; poli(acetato-ftalato de vinilo); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(metacrilato de alquilo); y poli (acetato de vinilo). Otros polímeros hidrófobos adecuados incluyen polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, zeína, ceras, Shellac y aceites vegetales hidrogenados.
- El agente de control de la tasa de liberación puede incluir una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una hidroxipropilcelulosa (HPC), un poli(óxido de etileno), una etilcelulosa o una combinación de los mismos, en particular presentes en una cantidad del 5 al 90 % basado en el peso de la preparación farmacéutica.
- Tipos preferidos de HPMC para su uso según la invención son aquellos comercializados bajo la marca registrada Methocel (Dow Chemical Co.). Methocel adecuados incluyen las calidades K tales como Methocel K 15M, Methocel K 100M, Methocel K 100LV y Methocel K 4M. Otros Methocel adecuados incluyen las calidades E, F y J.
- Como HPC pueden emplearse aquellas comercializadas bajo la marca registrada Klucel (Hercules, Inc.) o equivalentes. Klucel adecuados incluyen Klucel LF, Klucel JF, Klucel GF, Klucel MF y Klucel HF.
- Como poli(óxidos de etileno) pueden mencionarse aquellos comercializados bajo la marca registrada Sentry Polyox (Union Carbide Corp.) o equivalente. Polyox adecuados incluyen las calidades de Polyox WSR tales como Polyox WSR Coagulant, Polyox WSR-301, Polyox WSR-303, Polyox WSR N-12K, Polyox WSR N-60K, Polyox WSR-1105, Polyox WSR-205 y Polyox WSR N-3000.
- Como etilcelulosas para su uso según la invención pueden mencionarse aquellas comercializadas bajo la marca registrada Ethocel (Dow Chemical Co.) o equivalentes.
- Las hidroxipropilmetilcelulosas tienen preferentemente una viscosidad (2 % en peso de disolución a 20 °C) de aproximadamente 5 a 100.000 mPa.s, preferentemente 4.000 a 100.000 mPa.s. Especialmente adecuados son los tipos Methocel K o sus equivalentes. Las hidroxipropilcelulosas usadas según la invención tienen preferentemente un peso molecular promedio en número de aproximadamente 80.000 a 1.150.000, más preferentemente 80.000 a 600.000.
- El poli(óxido de etileno) tiene preferentemente pesos moleculares promedio en número de aproximadamente 100.000 a 7.000.000, más preferentemente 900.000 a 7.000.000. Especialmente adecuado es Polyox WSR Coagulant, que tiene un peso molecular de 5.000.000. Las etilcelulosas usadas según la invención tienen preferentemente una viscosidad de aproximadamente 3 a 10 mPa.s, más preferentemente 7 a 100 mPa.s.
- Ejemplo adicional de materiales o excipientes que pueden formar parte de una matriz de liberación controlada están contenidos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, p. 1684-1685), que se incorpora en el presente documento en su totalidad para este fin.
- Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden recubrirse con un recubrimiento no funcional o recubrimientos, es decir, un recubrimiento que no influye en el tiempo de retardo o tasa de liberación. Tales recubrimientos incluyen aquellos empleados para lograr un efecto estético (por ejemplo, un color atractivo o sabor agradable) o efecto de información, por ejemplo un recubrimiento puede colorearse para actuar de pista visual para la identificación por un paciente de un medicamento. Los recubrimientos también pueden estar sobrescritos con información referente a la dosificación, o pueden provocar un efecto de manipulación, por ejemplo, un recubrimiento suave para facilitar ser tragado, o un efecto de estabilidad, por ejemplo una barrera a la humedad o luz durante el almacenamiento.
- Si la preparación farmacéutica debe adaptarse para liberar la anfetamina y/o pro-fármaco con un tiempo de retardo, como se ha establecido anteriormente, podría emplearse cualquier principio de formulación usado para lograr un tiempo de retardo. Sin embargo, se prefiere una preparación que tiene un tiempo de retardo dependiente del tiempo.
- Preparaciones farmacéuticas particulares adaptadas para liberación con un tiempo de retardo dependiente del tiempo pueden estar en forma de comprimidos recubiertos en prensa.
- Un comprimido recubierto en prensa normalmente consiste en un núcleo que contiene fármaco y un recubrimiento, formado comprimiendo, rodeando el núcleo. El núcleo puede configurarse de cualquier manera adecuada. Puede ser monolítico o multifásico y adaptarse para liberación inmediata o liberación modificada o ambas como se ha descrito anteriormente. El recubrimiento está adaptado para proporcionar una barrera a la salida del agonista de receptores adrenérgicos beta 2 contenido en el núcleo hasta que haya transcurrido el tiempo de retardo.
- Preferentemente, el recubrimiento comprende uno o más excipientes hidrófobos insolubles en agua o poco solubles.

Preferentemente, estos excipientes están seleccionados de ácidos grasos o sus ésteres o sales; alcoholes grasos de cadena larga; polioxietilentalquiléteres; estearatos de polioxietileno; ésteres de azúcar; lauroil macrogol-32 glicerilo, estearoil macrogol-32 glicerilo y similares.

- 5 Otros excipientes que proporcionan una calidad hidrófoba a los recubrimientos pueden seleccionarse de cualquier sustancia cerosa conocida para su uso como excipientes de comprimidos. Preferentemente, tienen un valor de HLB inferior a 5, y más preferentemente aproximadamente 2. Agentes hidrófobos adecuados incluyen sustancias cerosas tales como cera carnauba, parafina, cera microcristalina, cera de abeja, cera de éster cetílico y similares; o sustancias hidrófobas no grasas tales como sales de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico.

- 10 Los recubrimientos que comprenden los materiales anteriormente mencionados proporcionan un tiempo de retardo que actúa de barrera al acceso de un medio fisiológico. Una vez el medio cruza el recubrimiento y entra en el núcleo, puede hacer que la matriz se hidrate y expanda, por ejemplo, por hinchamiento, gelificación o efervescencia, abriéndose así por rotura para exponer el núcleo y permitiendo la liberación de fármaco del núcleo. De esta forma, el recubrimiento no ejerce influencia, o sustancialmente ninguna, sobre la tasa de liberación después de expirar el tiempo de retardo. Preferentemente, los componentes de recubrimiento incluyen sales de fosfato de calcio, behenato de glicerilo y polivinilpirrolidona, o mezclas de los mismos, y uno o más adyuvantes, diluyentes, lubricantes o cargas como se describen anteriormente en este documento.

- 20 Componentes preferidos en el recubrimiento son los siguientes, con cantidades en porcentaje generalmente adecuadas expresadas como porcentaje en peso del recubrimiento.

La polivinilpirrolidona (povidona) está preferentemente presente en cantidades de aproximadamente el 1 al 25 % en peso del recubrimiento, más particularmente del 4 al 12 %, por ejemplo, del 6 al 8 %.

- 25 El behenato de glicerilo es un éster de glicerol y ácido behénico (un ácido graso C22). El behenato de glicerilo puede estar presente como su forma de mono-, di-, o tri-éster, o una mezcla de los mismos. Preferentemente tiene un valor de HLB inferior a 5, más preferentemente aproximadamente 2. Puede estar presente en cantidades de aproximadamente el 5 al 85 % en peso del recubrimiento, más particularmente del 10 al 70 % en peso, y en ciertas realizaciones preferidas del 30 al 55 %.

- 30 La sal de fosfato de calcio puede ser el fosfato de calcio dibásico dihidratado y puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 al 90 % en peso del recubrimiento, preferentemente del 20 al 80 %, por ejemplo, del 40 al 75 %.

- 35 El recubrimiento puede contener otros excipientes de comprimidos comunes tales como cargas, aglutinantes y similares, comúnmente usados en la formación de formas de dosificación oral sólidas, tales como aquellas descritas anteriormente.

- 40 El espesor del recubrimiento que rodea el núcleo influirá en el tiempo de retardo, y también puede afectar la tasa de liberación del fármaco a partir de aquí dependiendo de la naturaleza de los materiales de recubrimiento seleccionados.

- 45 El recubrimiento en prensa proporciona un medio particularmente eficaz de controlar el espesor del recubrimiento y, por tanto, controlar el tiempo de retardo.

- 50 El recubrimiento en prensa es particularmente ventajoso, ya que puede controlarse el peso del recubrimiento, diámetro de la matriz y tamaño del núcleo para lograr un espesor de recubrimiento mínimo definido con precisión en puntos seleccionados sobre la forma de dosificación. El acceso de un medio fisiológico a través del recubrimiento en estos puntos determinará el periodo de tiempo para que el medio alcance el núcleo y lo hidrate, y el tiempo de retardo puede controlarse de este modo.

- 55 El espesor del recubrimiento en el plano ortogonal a la dirección de compresión de la forma de dosificación se selecciona cuidadosamente, ya que es en este plano en el que el recubrimiento se infiltra preferencialmente por el medio fisiológico y es en este plano en el que el comprimido se romperá con el tiempo, determinando así el tiempo de retardo, después del cual se libera el contenido del núcleo.

- 60 El formulador puede influir en el espesor del núcleo en este plano y así controlar el tiempo de retardo. Es importante que el espesor del recubrimiento sea idéntico o sustancialmente idéntico en este plano.

El espesor del recubrimiento en este plano debe ser aproximadamente 0,5 a 5 mm, más particularmente 1 a 3 mm.

- 65 Las formas de dosificación recubiertas en prensa se forman generalmente poniendo una porción de una material de recubrimiento en polvo en una matriz y apisonando el polvo en una forma compacta usando un punzón. Entonces se deposita un núcleo preformado sobre el material de recubrimiento compactado antes de introducir el resto del material de recubrimiento en la matriz y se aplican fuerzas de compresión para formar la forma de dosificación

recubierta. Para garantizar que el núcleo se coloca sobre el material de recubrimiento apisonado y para garantizar que se coloca correctamente con el fin de que el espesor de recubrimiento sea uniforme alrededor del plano ortogonal, es preferible emplear medios para colocar el núcleo en relación con el material de recubrimiento en una matriz. Normalmente, tales medios pueden proporcionarse por un punzón de espiga o un punzón doble. Un punzón de espiga es un punzón que tiene una superficie convexa que pone en contacto el material de recubrimiento para dejar una pequeña depresión o cavidad en el material de recubrimiento apisonado. Así, cuando el núcleo se coloca en la matriz sobre el material apisonado, se asienta en la depresión o cavidad y se asegura su geometría correcta en la forma de comprimido final.

- 10 En una realización, una copa formada por un punzón de espiga o doble se carga con una mezcla que contiene el principio activo y entonces se forma posteriormente un comprimido recubierto en prensa.

Cuando se seleccionan materiales de recubrimiento para los comprimidos recubiertos en prensa, se prefiere no emplear materiales que sean hinchables o gelificables. Típico de tales materiales son éteres de celulosa o derivados celulósicos tales como hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboxialquilcelulosas y similares. Tales materiales tienden a formar geles que ejercen un efecto de control de la liberación formando una barrera erosionable a través de la cual puede difundir el principio activo. Tales materiales tienden a dar tiempos de retardo poco fiables y deben evitarse en cantidades que ejerzan un efecto de control de la liberación. Sus propiedades de control de la liberación son normalmente evidentes cuando se emplean en cantidades de aproximadamente el 10 % o superiores. Preferentemente, por tanto, si cualquiera de los materiales anteriormente mencionados se emplea como material de recubrimiento, solo debe usarse en pequeñas cantidades, por ejemplo, inferiores al 10 %, más particularmente inferiores al 5 %, todavía más particularmente inferiores al 1 %.

25 Las formas de dosificación descritas anteriormente pueden recubrirse con un recubrimiento de película farmacéuticamente aceptable, para fines estéticos (por ejemplo, que incluye un colorante), para fines de estabilidad (por ejemplo, recubierto con una barrera a la humedad), para fines de enmascaramiento del sabor, o con el fin de proteger los principios activos inestables de medios agresivos, por ejemplo, recubrimientos entéricos.

30 Los comprimidos recubiertos en prensa pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica. Un recubrimiento en prensa puede formarse por compresión usando cualquiera de las recubridoras de prensa conocidas en la técnica. Alternativamente, pueden prepararse formas de dosificación por técnicas de granulación y aglomeración, o construirse usando técnicas de secado por pulverización, seguido de secado.

35 Durante la compresión del recubrimiento alrededor del núcleo, el material de recubrimiento alrededor del núcleo en la dirección de compresión está relativamente altamente compactado y denso. Por otra parte, el material de recubrimiento dispuesto en el plano ortogonal a la dirección de compresión está sometido a fuerzas de compactación relativamente menores y es relativamente menos denso como resultado. Por consiguiente, el material en este plano es relativamente poroso y permisivo hacia el acceso de un medio fisiológico. Debido a la naturaleza ligeramente menos densa del material de recubrimiento en este plano, y debido a que el formulador tiene la libertad para influir en el espesor del recubrimiento, la tasa de acceso del medio acuoso a través del recubrimiento en este plano puede controlarse estrechamente.

45 Una vez se pone en contacto un medio fisiológico con el núcleo, el núcleo puede reaccionar hidratándose e hinchándose y/o gelificando o efervesciendo para así abrirse rompiendo el recubrimiento generalmente a lo largo de la dirección de acceso de los medios acuosos para formar esencialmente dos semiesferas de material de recubrimiento que pueden permanecer unidas. En esta forma abierta, el comprimido, una vez roto, puede tener el aspecto de una vaina abierta, o las dos semiesferas del recubrimiento pueden desprenderse completamente entre sí. La reacción del material del núcleo a la presencia del medio acuoso es asimismo en parte responsable de controlar la liberación del agonista de receptores adrenérgicos beta 2 del núcleo.

50 La dureza del comprimido es preferentemente al menos 40 Newtons, por ejemplo 40 a 80 Newtons, y más particularmente 60 a 75 Newtons. La dureza puede medirse según un proceso descrito en la Farmacopea Europea 4, 2.9.8 en la página 201.

55 Los comprimidos que tienen una dureza dentro de este intervalo son mecánicamente robustos a resistir fuerzas generadas en el estómago, particularmente en presencia de comida. Además, las formas de dosificación son suficientemente porosas alrededor del plano ortogonal a la dirección de compresión para permitir el acceso de medios fisiológicos al núcleo a una tasa apropiada para lograr los tiempos de retardo citados en el presente documento.

60 La invención proporciona en otro aspecto un método de formación de comprimidos recubiertos en prensa como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Pueden formarse en equipo de recubrimiento en prensa convencional. Normalmente, tal equipo está compuesto por una serie de matrices que están dispuestas en una plataforma giratoria. Las matrices están montadas de forma desmontable en la plataforma de forma que pueden emplearse matrices de diferente tamaño según convenga. Cada matriz está hueca para recibir un punzón inferior. El punzón está colocado dentro de la matriz de forma que la superficie superior del punzón y la superficie interna de la

matriz definan un volumen para recibir una cantidad precisa de material de recubrimiento. Una vez cargado, la plataforma gira hasta que la matriz se pone bajo un punzón superior. El punzón superior entonces se baja sobre el material de recubrimiento bajo una fuerza de compresión definida y el material de recubrimiento se comprime previamente o apisona entre el punzón superior e inferior. Entonces se alimenta un núcleo preformado a la matriz que descansa sobre el recubrimiento apisonado. El aparato de recubrimiento en prensa convencional puede equiparse con dispositivos de centrado que permiten posicionar los núcleos tanto vertical como radialmente. Esto podría lograrse por un proceso de apisonado, por el cual una cantidad inicial de material de recubrimiento se coloca en una matriz y se apisona con un punzón moldeado, tal como un punzón de espiga, que deja una indentación en el material de recubrimiento en el que se va a recibir un núcleo. A partir de aquí, en una segunda operación de llenado, se alimenta una cantidad de material de recubrimiento precisa a la matriz para cubrir el núcleo, y un punzón superior comprime el material de recubrimiento con una fuerza de compactación definida para formar comprimidos recubiertos en prensa. La fuerza de compresión aplicada durante el proceso de apisonado es relativamente ligera y es justamente suficiente para proporcionar un lecho de material de recubrimiento para recibir el núcleo y para prevenir el movimiento del material de recubrimiento como resultado de la fuerza centrífuga. La posterior compresión para formar la forma de dosificación puede ajustarse para dar una dureza requerida.

Preferentemente, esta fuerza de compresión es 400 kg, aunque ésta puede ajustarse +/- 30 % con el fin de dar comprimidos de la dureza requerida.

La cantidad de material de recubrimiento alimentada en la matriz puede definirse con precisión teniendo en cuenta la densidad del material de recubrimiento, como puede la dimensión de la matriz para garantizar después de la compresión que la forma de dosificación se forme con el espesor de recubrimiento requerido, particularmente alrededor del plano ortogonal a la dirección de compresión. Si debe ser necesario cambiar el espesor del recubrimiento, puede colocarse matriz de dimensiones internas apropiadas en la plataforma giratoria, y la cantidad de material de recubrimiento alimentada en la matriz puede ajustarse por consiguiente.

Máquinas de comprimidos giratorias adecuadas que tienen altas velocidades de proceso se conocen en la técnica y no necesitan tratarse adicionalmente aquí.

Asimismo, pueden formarse núcleos usando una máquina de comprimidos giratoria convencional. Los núcleos se comprimen preferentemente bajo fuerzas de compresión suficientes para proporcionar núcleos que tienen una dureza de aproximadamente 60 Newtons al menos, por ejemplo 50 a 70 Newtons. Los núcleos que tienen dureza en este intervalo dan características de liberación deseada. Si se desea, los núcleos pueden formarse al mismo tiempo que se producen los comprimidos recubiertos en prensa. En tal caso, podría emplearse una Manesty Dry Cota. Una prensa tal consiste en dos prensas lado a lado y conectadas entre sí en las que el núcleo se prepara sobre una prensa antes transferirse mecánicamente a la otra prensa para el recubrimiento de compresión. Tal equipo y técnicas para preparar formas de dosificación usando tal equipo se conocen en la técnica y no necesita decirse más sobre ellas aquí.

Los núcleos se forman preferentemente según técnicas de granulación en húmedo generalmente conocidas en la técnica. En un procedimiento típico, materiales de núcleo se tamizan y se combinan. El fluido de granulación, normalmente agua, se añade entonces a la mezcla y la mezcla se homogeneiza para formar un gránulo, que entonces se seca por pulverización o se seca sobre una secadora de lecho fluidizado para obtener un gránulo con humedad residual requerida. Preferentemente, el contenido de humedad residual es de aproximadamente el 0,4 al 2,0 % en peso. El gránulo se clasifica entonces haciéndolo pasar a través de tamices de abertura deseada. En esta etapa, cualquier adyuvante se clasifica y se añade al gránulo para formar la composición de núcleo adecuada para la compresión. El experto apreciará que puede formarse una composición de recubrimiento de una manera análoga.

Los comprimidos recubiertos en prensa de la invención también podrían fabricarse como comprimidos recubiertos en seco de una etapa con una herramienta de punzón doble, usando, por ejemplo, una prensa de Kikusui Seisakusho, Kioto, Japón.

Ahora sigue una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

55 Ejemplo 1

Sulfato de dextroanfetamina USP/NF	10 mg
Mesilato de lisdextroanfetamina	30 mg
Kollidon 30	10 mg
Avicel PH101	100 mg
AcDiSol	10 mg
Syloid 244	1 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Peso total del comprimido	163 mg

Dextroanfetamina, lisdextroanfetamina, Avicel PH 101, Kollidon 30 y un tercio de AcDiSol se mezclan juntos en una

mezcladora de alto cizallamiento, se añade agua hasta que se forman gránulos cohesivos. Estos gránulos se secan entonces en una secadora de lecho fluidizado hasta que se alcance LOD <2 %. Después de clasificar en seco sobre un molino de cono, la mezcla final se prepara mezclando los gránulos obtenidos con el resto de AcDiSol, Syloid y estearato de magnesio en una mezcladora de difusión.

5 Se obtienen comprimidos de 7,5 mm de diámetro por compresión de la mezcla final en una prensa de comprimidos giratoria.

Ejemplo 2

10	Un comprimido bicapa	
	Capa 1 de gránulos: 100 mg	
	Sulfato de dexanfetamina USP/NF	10 mg
	Kollidon 30	5 mg
	Avicel PH 101	78,5 mg
	AcDiSol	5 mg
	Syloid 244	0,5 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Capa 2 de gránulos; 182,25 mg	
	Mesilato de lisdexanfetamina	50 mg
	Plasdone K29-32	10 mg
	Avicel PH 101	30 mg
	Behenato de glicerilo	30 mg
	Methocel K100M	60 mg
	Syloid 244	0,75 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg

Proceso de fabricación de la capa 1: Dexanfetamina, Avicel PH 101, Kollidon 30 y un tercio de AcDiSol se mezclan juntos en una mezcladora de alto cizallamiento, entonces se añade agua hasta que se forman gránulos cohesivos. Estos gránulos se secan entonces en una secadora de lecho fluidizado hasta que se alcance LOD <2 %.

15 Después del tamizado en seco en un molino de cono, la mezcla final se prepara mezclando los gránulos obtenidos con el resto de AcDiSol, Syloid y estearato de magnesio en una mezcladora de difusión.

20 Proceso de fabricación de la capa 2: Se mezclan lisdexanfetamina, Avicel PH 101, Plasdone K29-32, Methocel K100M y behenato de glicerilo juntos en una mezcladora de alto cizallamiento, entonces se añade agua hasta que se forman gránulos cohesivos. Entonces, estos gránulos se secan en una secadora de lecho fluidizado hasta que se alcance LOD <2 %.

25 Después del tamizado en seco en un molino de cono, la mezcla final se prepara mezclando los gránulos obtenidos con el resto de AcDiSol, Syloid y estearato de magnesio en una mezcladora de difusión. Se obtienen comprimidos bicapa que tienen un peso total de 282,25 mg por compresión de las mezclas finales en una prensa de comprimidos bicapa giratoria equipada con herramienta de 9 mm de diámetro.

Ejemplo 3

30	Pellas de liberación inmediata IRP:	
	Esferas de azúcar Nonpareil de 30/35 de malla USP/NF	78 %
	Pharmacoat 603	1 %
	Sulfato de dexanfetamina USP/NF	15 %
	Opadry II	4 %

En una secadora de lecho fluidizado ajustada con inserto Wurster, una suspensión de sulfato de dexanfetamina y Pharmacoat 603 se pulveriza sobre esferas Nonpareil. Cuando se ha aplicado la cantidad completa de suspensión se aplica una cubierta final de Opadry.

35	Pellas de liberación modificada MRP:	
	Esferas de azúcar Nonpareil de 30/35 de malla USP/NF	70 %
	Pharmacoat 603	3 %
	Mesilato de lisdexanfetamina	13 %
	Tale USP/NF	2 %
	Surrelease	10 %
	Opadry II	2 %

En una secadora de lecho fluidizado ajustada con inserto Wurster, una suspensión de sulfato de lisdexanfetamina y Pharmacoat 603 se pulveriza sobre esferas Nonpareil. Cuando se ha aplicado la cantidad completa de suspensión

se aplica una película de Surrelease. Se obtiene superficie final y acabado de color por la aplicación de una película de Opadry.

- 5 Se mezclaron 15 % de IRP con 85 % de MRP con el fin de obtener una mezcla homogénea para llenar cápsulas de 450 mg que contendrán 10 mg de sulfato de dexanfetamina y 50 mg de mesilato de lisdexanfetamina.

Ejemplo 4

Comprimidos recubiertos en prensa	
Formulación de recubrimiento en seco	
Aceite de ricino hidrogenado	55 %
Fosfato de dicalcio anhidro	35 %
Sílice coloidal	0,5 %
Lactosa monohidratada	9,5 %

- 10 Proceso de fabricación para el recubrimiento en seco: En una mezcla de alto cizallamiento con camisa se mezclan aceite de ricino hidrogenado, fosfato de dicalcio anhidro y lactosa a una temperatura de aproximadamente 40 °C, después de enfriarse la mezcla se clasifica entonces en seco en un molino oscilante y luego se mezcla con sílice coloidal.
- 15 Preparación de comprimidos recubiertos en prensa: Se alimenta una prensa de comprimidos de recubrimiento en prensa con comprimidos del Ejemplo 1 para formar comprimidos recubiertos en prensa finales que tienen un diámetro de 11 mm. Se ajusta el peso del recubrimiento en seco a 550 mg.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica que comprende una anfetamina o una sal de la misma y un pro-fármaco de una anfetamina o una sal de la misma.
2. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la anfetamina es dextanfetamina o una sal de la misma y el pro-fármaco es lisdextanfetamina o una sal de la misma.
3. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la anfetamina es sulfato de dextanfetamina y el pro-fármaco es dimesilato de lisdextanfetamina.
4. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de dosificación unitaria.
5. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una dosis fraccionaria de cada uno de la anfetamina y el pro-fármaco de anfetamina.
6. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende aproximadamente 1/3 de una dosis terapéutica de anfetamina y una cantidad de pro-fármaco de anfetamina para proporcionar aproximadamente 2/3 de una dosis terapéutica de anfetamina.
7. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 3 que comprende aproximadamente 1/6 en peso de sulfato de dextanfetamina y aproximadamente 5/6 en peso de dimesilato de lisdextanfetamina.
8. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes eficaz para proporcionar una liberación sustancialmente completa de tanto anfetamina como pro-fármaco de anfetamina en aproximadamente 0,5 a 1,0 hora *in vitro* en un aparato de disolución de la USP Tipo II en 900 ml de HCl 0,1 a 37 grados centígrados y 50 rpm.
9. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que proporciona una disolución de la anfetamina de aproximadamente el 5 al 30 % en el plazo de 0,5 horas, aproximadamente el 30 al 70 % en el plazo de 1,0 hora y no inferior al 80 % en el plazo de 1,5 horas y una disolución del pro-fármaco de anfetamina de aproximadamente el 5 al 50 % en el plazo de 5 minutos, aproximadamente el 20 al 70 % en el plazo de 10 minutos y no inferior al 80 % en el plazo de 20 minutos cuando se mide en un aparato de disolución de la USP Tipo II en 900 ml de HCl 0,1 a 37 grados centígrados y 50 rpm.
10. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que proporciona un tiempo medio hasta la máxima concentración plasmática (T_{máx}) de la anfetamina de aproximadamente 1 a 12 horas después de la administración por vía oral, más particularmente 1 a 4 horas o 6 a 12 horas después de la administración.
11. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que proporciona una concentración plasmática media (C_{máx}) de la anfetamina de aproximadamente 130 a 1400 ng/ml basada en una dosis de 5 a 50 mg de anfetamina y pro-fármaco de anfetamina administrado a sujetos humanos.
12. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el pro-fármaco de anfetamina es dimesilato de lisdextanfetamina.
13. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el pro-fármaco de anfetamina está presente en una cantidad de 18 a 180 mg.
14. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la anfetamina está presente en una cantidad de 1 a 50 mg.
15. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de una forma de dosificación oral adaptada para administración una vez al día.
16. Una preparación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en un paciente.
17. Una preparación farmacéutica para el uso según la reivindicación 16, en el que el paciente es un niño de edad 6 a 12, un adolescente o un adulto.
18. Una preparación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de fatiga.

19. Una preparación farmacéutica para el uso según la reivindicación 18, en el que la fatiga es fatiga por cáncer.