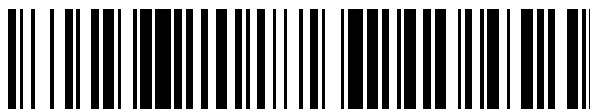


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 713**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4415** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61P 1/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2013** **E 17195445 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3326611**

54 Título: **Formulación de doxilamina y piridoxina y/o metabolitos o sales de estas**

30 Prioridad:

**22.02.2012 US 201261601754 P**

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

**05.03.2021**

73 Titular/es:

**DUCHESNAY INC. (100.0%)  
950 Boul. Michèle-Bohec  
Blainville, Québec J7C 5E2, CA**

72 Inventor/es:

**VRANDERICK, MANON;  
ST-ONGE, JEAN-LUC;  
GEDEON, CHRISTELLE;  
GALLO, MICHELE y  
GERVAIS, ÉRIC**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 809 713 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

Formulación de doxilamina y piridoxina y/o metabolitos o sales de estas

## 5 Campo técnico

La presente invención generalmente se refiere a los sistemas y las formas de dosificación y los usos y los estuches de estos, por ejemplo para el tratamiento de las náuseas y los vómitos, tales como para la prevención y/o el tratamiento de las náuseas y los vómitos en el embarazo (NVP).

10

## Antecedentes

Las náuseas y los vómitos en el embarazo (NVP), también conocidos como "náuseas matutinas", son muy comunes. Estas afectan del 50 % al 80 % de las mujeres embarazadas con diversos grados de gravedad.

15

Comúnmente ocurren dentro de las primeras 4 a 16 semanas de embarazo, aproximadamente el 20 % de las mujeres continuará experimentando las NVP por un período de tiempo más largo. Algunas mujeres pueden sufrir las NVP hasta el final del embarazo. Las náuseas y los vómitos pueden tener efectos adversos graves. Si es lo suficientemente grave, las NVP pueden causar deshidratación, con desequilibrios de sales y vitaminas asociados. Estos y otros efectos pueden ser perjudiciales para la salud de la mujer y el bienestar de su bebé. En su forma más grave, las NVP pueden manifestarse como hiperémesis gravídica, una afección potencialmente mortal que afecta del 0,5 % al 2 % de los embarazos, que se caracteriza por vómitos prolongados, arcadas, deshidratación grave y pérdida de peso que requiere la hospitalización.

20

La combinación de liberación retardada de succinato de doxilamina/piridoxina HCl (10 mg cada una), comercializada en Canadá con el nombre comercial Diclectin®, es el único medicamento aprobado en Canadá para el tratamiento de las NVP. Su seguridad y efectividad para el tratamiento de las NVP se reconoce por la comunidad médica, y su seguridad durante el embarazo se ha establecido desde hace mucho tiempo.

25

El documento WO 03000263 (A1) describe una formulación de inicio rápido, preferentemente en forma de un comprimido con recubrimiento entérico, para un medicamento que comprende un dúo sinérgico de ingredientes activos, específicamente, el succinato de doxilamina y la piridoxina HCl.

30

Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar nuevos sistemas y formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, aquellos que tengan un perfil farmacocinético mejorado, para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos, como en las NVP.

35

La presente descripción se refiere a una serie de documentos.

## 40 Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

La presente invención generalmente se refiere a los sistemas y las formas de dosificación y los usos y los estuches de estos.

45

La presente invención proporciona una forma de dosificación oral de liberación dual que comprende (a) un componente de doxilamina, es decir, uno o más de doxilamina y una sal de esta; y (b) un componente de piridoxina, es decir, uno o más de piridoxina y una sal de esta, dicho sistema de dosificación oral de liberación dual que comprende:

50

(A) un componente de liberación inmediata que comprende:

(a) uno o más de doxilamina y una sal de esta; y

(b) uno o más de piridoxina y una sal de esta; y

(B) un componente de liberación retardada que comprende:

55

(a) uno o más de doxilamina y/o una sal de esta; y

(b) uno o más de piridoxina y una sal de esta;

en donde el componente de liberación inmediata es para efectuar la liberación de (a) uno o más de doxilamina y/o una sal de esta, y (b) uno o más de piridoxina y una sal de esta, que comienza antes de la liberación de (a) uno o más de doxilamina y/o una sal de esta, y (b) uno o más de piridoxina y una sal de esta, a partir del componente de liberación retardada dentro del tracto gastrointestinal.

60

El componente de liberación inmediata mencionado anteriormente es para efectuar la liberación dentro del estómago.

El componente de liberación retardada mencionado anteriormente es para efectuar la liberación dentro del intestino y no hay liberación de la composición de liberación retardada en el estómago.

65

La forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente comprende (a) un núcleo que comprende la composición de liberación retardada; (b) una capa de liberación retardada que comprende un agente de liberación retardada que rodea dicho núcleo; y (c) una o más capas que rodean dicha capa de liberación retardada, una o más capas que comprenden la composición de liberación inmediata.

5 La forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a 40 mg de doxilamina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a aproximadamente 30 mg de doxilamina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a aproximadamente 20 mg de doxilamina y/o una sal de esta. En una  
10 modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a aproximadamente 10 mg de doxilamina y/o una sal de esta.

En una modalidad, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de doxilamina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación  
15 mencionada anteriormente comprende aproximadamente 20 mg de doxilamina y/o una sal de esta.

La forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a 50 mg de piridoxina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de 5 mg a aproximadamente 25 mg de piridoxina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada  
20 anteriormente comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg de piridoxina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de piridoxina y/o una sal de esta. En una modalidad adicional, la forma de dosificación mencionada anteriormente comprende aproximadamente 20 mg de piridoxina y/o una sal de esta.

25 En una modalidad, la composición de liberación inmediata mencionada anteriormente, la composición de liberación retardada, o ambas, comprenden además al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente es un comprimido.

30 En otra modalidad, la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es sustancialmente equivalente a la cantidad de doxilamina y/o una sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En otra modalidad, la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es sustancialmente equivalente a la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la  
35 composición o el componente de liberación retardada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente, para su uso en el alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos en un mamífero.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente para su uso en el alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos del embarazo humano (NVP).

La siguiente es una descripción no restrictiva de las modalidades específicas de esta, a manera de ejemplo con  
45 referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

En las figuras adjuntas:

50 La Figura 1 muestra los estudios de la linealidad de  $C_{max}$  del Diclectin®. Los datos provienen de los estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos. 5 mg: 12 hombres sanos, 20 mg: 42 mujeres sanas, 25 mg: 12 mujeres sanas, 40 mg: 18 mujeres sanas;

55 La Figura 2 muestra los parámetros farmacocinéticos para la doxilamina (Doxy), la piridoxina, el piridoxal y el piridoxal 5-fosfato (PLP) en estado de ayuno y de alimentación para una dosis única y dosis múltiple del Diclectin®; los datos provienen de un estudio de biodisponibilidad en 42 mujeres sanas;

60 Las Figuras 3A y 3B muestran una comparación de ciertos parámetros farmacocinéticos para la doxilamina (Figura 3A) y la piridoxina (Figura 3B) en condiciones de alimentación y ayuno después de la administración del Diclectin® en mujeres sanas;

La Figura 4 muestra la acumulación de la dosis de la formulación actual del Diclectin® en mujeres sanas; el índice de acumulación (AI) se calculó como  $1/(1-e^{-kel*24})$ . Estudio de dosis múltiple realizado en 18 mujeres sanas de acuerdo  
65 con el siguiente esquema de dosificación: Día 1: 20 mg (dosis única), Día 2-17: 20 mg + 10 mg + 10 mg (dosis múltiple,

10 p.m., 8 a.m. y 4 p.m.) y Día 18: 20 mg (dosis final); Doxy, doxilamina; PYR, piridoxina; PYL, piridoxal; PLP, piridoxal 5-fosfato; PYM, piridoxamina; PMP, piridoxamina 5-fosfato;

5 La Figura 5 muestra los datos farmacocinéticos para la doxilamina y la piridoxina obtenidos en varios estudios de biodisponibilidad (BA) de la formulación actual del Diclectin® en mujeres sanas;

La Figura 6 muestra las concentraciones plasmáticas modeladas de piridoxina y los metabolitos de piridoxina basados en los estudios de biodisponibilidad de la formulación actual del Diclectin® (dosis oral única de 20 mg, 42 sujetos);

10 Las Figuras 7A y 7B muestran las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) y medidas (estudio de dosis múltiple en el estado de equilibrio) de doxilamina (Figura 7A) y el PLP (Figura 7B), derivadas de los estudios de biodisponibilidad (BA) del Diclectin®;

15 La Figura 7C muestra las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) de doxilamina y el PLP, basadas en la formulación del Diclectin® usada actualmente;

20 La Figura 8 muestra una comparación de las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) del PLP entre la formulación del Diclectin® usada actualmente (PLP) y la formulación NPD-101 (PLP NPD-101);

La Figura 9 muestra una comparación de las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) de doxilamina entre la formulación del Diclectin® usada actualmente (actual) y la formulación NPD-102;

25 Las Figuras 10A y 10B muestran una comparación de las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) de doxilamina (Figura 10A) y el PLP (Figura 10B) entre la formulación del Diclectin® usada actualmente, un primer régimen de dosificación para NPD-102 (2 comprimidos a la hora de acostarse, 1 a las 8 a.m. y 1 a las 4 p.m.); NPD-102 y un segundo régimen de dosificación para NPD-102 (2 comprimidos a las 10 p.m. y 2 comprimidos a las 10 a.m.; NPD-102 nueva posología o 102 nueva posología);

30 Las Figuras 11A y 11B muestran una comparación de las concentraciones plasmáticas modeladas (según lo determinado por un algoritmo de simulación) de doxilamina (Figura 11A) y el PLP (Figura 11B) entre la formulación del Diclectin® usada actualmente (actual), la formulación NPD-102 y la formulación NPD-105;

35 Las Figuras 11C y 11D muestran una comparación de las concentraciones plasmáticas esperadas (medidas por un algoritmo de simulación) de doxilamina (Figura 11C) y el PLP (Figura 11D) entre la formulación del Diclectin® usada actualmente (actual), un primer régimen de dosificación de la formulación NPD-105 (2 comprimidos a la hora de acostarse, 1 a las 8 a.m. y 1 a las 4 p.m.; NPD-105) y un segundo régimen de dosificación de la formulación NPD-105 (2 comprimidos a las 10 p.m. y 2 comprimidos a las 10 a.m.; 105\*2 por día o NPD-105\*2 por día);

40 La Figura 12 muestra las concentraciones plasmáticas *in vivo* de doxilamina y el PLP después de la administración de la formulación del Diclectin® usada actualmente (doxilamina/PLP actual) o de una nueva formulación que comprende 10 mg/10 mg de doxilamina/piridoxina (liberación retardada) + 10 mg/10 mg de doxilamina/piridoxal (liberación inmediata).

45 Descripción de la invención

Los estudios que se describen en la presente descripción (no de acuerdo con la invención) muestran que una forma de dosificación oral de liberación dual de uno o más de doxilamina y/o una sal de doxilamina y uno o más de piridoxina y/o una sal de piridoxina y/o un metabolito de piridoxina y/o una sal de un metabolito de piridoxina, que comprende una composición de liberación inmediata y una composición de liberación retardada, exhibe un perfil farmacocinético mejorado con relación a la formulación del Diclectin® usada actualmente (la formulación del Diclectin® usada actualmente es una formulación de liberación retardada que contiene 10 mg del succinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina HCl).

55 En un aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral de liberación dual como se define en la reivindicación 1, que comprende (a) un componente (o compuesto) de doxilamina, es decir, uno o más de doxilamina y una sal de esta; y (b) un componente (o compuesto) de piridoxina, es decir, uno o más de piridoxina y una sal de esta, dicho sistema de dosificación oral de liberación dual que comprende:

60 (A) un componente de liberación inmediata que comprende:

(a) uno o más de doxilamina y una sal de esta; y

65 (b) uno o más de piridoxina y una sal de esta; y

(B) un componente de liberación retardada que comprende:

(a) uno o más de doxilamina y/o una sal de esta; y

5 (b) uno o más de piridoxina y una sal de esta;

en donde dicho componente de liberación inmediata es para efectuar la liberación de uno o más de doxilamina y la sal de esta y uno o más de piridoxina y la sal de esta, que comienza antes de la liberación de uno o más de doxilamina y la sal de esta y uno o más de piridoxina y la sal de esta de dicho componente de liberación retardada dentro del tracto gastrointestinal.

El término "componente de doxilamina" (o "compuesto de doxilamina") como se usa en la presente descripción se refiere a la doxilamina y/o las sales. El término "componente de piridoxina" (o "compuesto de piridoxina") como se usa en la presente descripción se refiere a la piridoxina y/o las sales.

Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto (un ingrediente activo) que retiene la actividad biológica del compuesto original y que no es biológicamente ni de cualquier otra manera indeseable, *es decir*, es un tipo de sal y/o se usa en una cantidad que no es tóxica para el sujeto. En el caso de una mujer embarazada, la sal farmacéuticamente aceptable está en concentraciones que no son tóxicas para el embrión o el feto, *(es decir*, una sal farmacéutica que es aceptable para la administración a una mujer embarazada) y no está contraindicada para su uso en el embarazo humano. Por lo tanto, en las formas de dosificación para la administración a mujeres embarazadas, se excluyen las sales farmacéuticamente aceptables que tienen propiedades teratogénicas.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales por adición de ácidos representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable de doxilamina es el succinato de doxilamina.

En una modalidad, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación retardada comprenden la misma doxilamina o la sal de esta (o la misma combinación de doxilamina y/o la sal de esta). En otra modalidad, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación retardada comprenden diferente doxilamina o la sal de esta (o una combinación diferente de doxilamina y/o la sal de esta). En una modalidad, el componente de liberación inmediata y/o el componente de liberación retardada comprenden solo uno de doxilamina o una sal de esta. En una modalidad, el componente de liberación inmediata y/o el componente de liberación retardada comprenden el succinato de doxilamina.

En una modalidad, el componente de liberación inmediata y/o el componente de liberación retardada mencionados anteriormente comprenden la piridoxina (PYR) y un ingrediente medicinal adicional, tal como uno o más metabolitos de la PYR, tal como la piridoxina fosfato (PYP), el piridoxal (PYL), el piridoxal 5-fosfato (PLP), la piridoxamina (PYM), la piridoxamina 5-fosfato (PMP) y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de PYR, PYP, PYL, PLP, PYM y/o PMP. En una modalidad, el componente de liberación inmediata y/o el componente de liberación retardada comprenden el piridoxal (además de uno o más de doxilamina y una sal de esta). Los análogos, los derivados, los profármacos, los metabolitos y las sales de piridoxina incluyen, por ejemplo, ésteres o aminas farmacéuticamente aceptables de piridoxina, clorhidrato de piridoxina, piridoxina fosfato, piridoxal, piridoxal fosfato, piridoxal calcio fosfato, clorhidrato de piridoxal, piridoxamina o clorhidrato de piridoxamina. En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina es el clorhidrato de piridoxina. En una modalidad, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación retardada comprenden la misma piridoxina o la sal de esta (o la misma combinación de piridoxina y/o la sal de esta). En otra modalidad, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación retardada comprenden una piridoxina diferente o la sal de esta (o una combinación diferente de piridoxina y/o la sal de esta).

Por ejemplo, el componente de liberación inmediata y/o el componente de liberación retardada pueden comprender la PYR o una combinación de PYR + PYL, PYR + PLP, PYR + PYM, PYR + PMP, PYR+PYP, PYR + PYL + PLP, PYR + PYL + PYM, PYR + PYL + PMP, PYR + PYL + PYP, PYR + PLP + PMP, PYR + PLP + PYP, PYR + PYM + PMP. El

componente de liberación inmediata y el componente de liberación retardada comprenden además uno o más de doxilamina y una sal de esta.

5 El componente de liberación inmediata (A) comprende (a) uno o más de doxilamina y una sal de esta; y (b) uno o más de piridoxina y una sal de esta, y el componente de liberación retardada (B) comprende (a) uno o más de doxilamina y una sal de esta; y uno o más de piridoxina y una sal de esta.

10 En una modalidad, el componente de liberación inmediata (A) comprende uno o más de (i) doxilamina y una sal de esta, y uno o más de piridoxina y una sal de esta; y el componente de liberación retardada (B) comprende el succinato de doxilamina y la piridoxina-HCl. En una modalidad adicional, el componente de liberación inmediata (A) comprende el succinato de doxilamina y el piridoxal; y el componente de liberación retardada (B) comprende el succinato de doxilamina y la piridoxina-HCl.

15 La forma mencionada anteriormente proporciona una dosis diaria de doxilamina y/o la sal de esta de aproximadamente 10 mg a 40 mg, en una modalidad adicional de aproximadamente 20 a 40 mg, por ejemplo 20, 25, 30, 35 o 40 mg. En una modalidad, el sistema mencionado anteriormente proporciona una dosis diaria de doxilamina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta de 40 mg.

20 En una modalidad, la forma mencionada anteriormente proporciona una  $C_{max}$  promedio de doxilamina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta de hasta aproximadamente 250 ng/ml.

25 En una modalidad, la forma mencionada anteriormente proporciona una  $C_{max}$  promedio de doxilamina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta de aproximadamente 70 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, 150 o 160 a aproximadamente 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 o 250 ng/ml.

30 La forma mencionada anteriormente proporciona una dosis diaria de piridoxina y/o la sal de esta de 5 mg a 50 mg, por ejemplo, de 5, 10, 15, 20, 25 a 30, 35, 40, 45, 50 mg. En una modalidad, la forma mencionada anteriormente proporciona una  $C_{max}$  promedio de piridoxina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta de hasta aproximadamente 300 ng/ml.

35 En una modalidad, la forma mencionada anteriormente proporciona una  $C_{max}$  promedio de piridoxina y/o la sal de esta de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml, en modalidades adicionales de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 a aproximadamente 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 210, 220, 230, 240 o 250 ng/ml. En una modalidad, el sistema mencionado anteriormente proporciona una  $C_{max}$  promedio de piridoxina y/o la sal de esta de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 ng/ml, en una modalidad adicional de aproximadamente 44 a aproximadamente 128 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 85 ng/ml.

40 Los términos "forma de dosificación oral", "forma de dosis unitaria" y similares se usan indistintamente y tienen su significado normal en la técnica (*es decir*, se refieren a una composición farmacéutica en forma de comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gelatina, comprimido de gelatina, píldora, polvo fluido y similares).

45 La descripción se refiere a un sistema que consiste en 2, 3 o 4 formas de dosificación oral de liberación dual. En otro aspecto, el sistema mencionado anteriormente consta de 2 formas de dosificación oral de liberación dual. En otro aspecto, el sistema mencionado anteriormente consta de 3 formas de dosificación oral de liberación dual. En otro aspecto más, el sistema mencionado anteriormente consta de 4 formas de dosificación oral de liberación dual.

50 En un aspecto, al menos dos de las formas de dosificación oral de liberación dual son iguales, *es decir* los mismos ingredientes activos, las mismas dosis, los mismos excipientes, la misma forma unitaria (por ejemplo, comprimido). En otro aspecto, todas las formas de dosificación oral de liberación dual son iguales.

55 En otro aspecto, al menos dos de las formas de dosificación oral de liberación dual son diferentes, *es decir*, diferentes ingredientes activos (la doxilamina y/o la sal de esta, y la piridoxina y/o la sal de esta, son diferentes), diferentes cantidades de uno o más de los ingredientes activos (por ejemplo, la dosis total, las dosis en la formulación de liberación inmediata y/o la dosis en la formulación de liberación retardada), diferentes excipientes, y/o diferentes formas unitarias (por ejemplo, comprimido frente a cápsula). En otro aspecto, todas las formas de dosificación oral de liberación dual son diferentes. Por ejemplo, en un sistema que consiste en dos formas de dosificación oral de liberación dual, la primera forma de dosificación oral puede comprender una sal de doxilamina (por ejemplo, succinato de doxilamina) y la PYR, y la segunda forma de dosificación oral puede comprender la misma sal de doxilamina (por ejemplo, succinato de doxilamina) pero con una combinación de piridoxina y un metabolito de piridoxina (por ejemplo, PYR + PLP). En otro ejemplo, la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta en la composición de liberación inmediata de las formas de dosificación oral primera y segunda puede ser de 5 mg y 2,5 mg, respectivamente.

65



En una modalidad, cada una de las formas de dosificación oral de liberación dual diferentes comprende una característica de identificación (por ejemplo, forma, tamaño, color, una marca de identificación, cualquier combinación de estas) de manera que dichas formas de dosificación oral de liberación dual diferentes puedan distinguirse entre sí.

## 5 Liberación inmediata

El término "composición de liberación inmediata", como se usa en la presente descripción, se refiere a una composición de una forma de dosificación que se formula para liberar sustancialmente todo el ingrediente o los ingredientes activos en un período relativamente corto en la administración sin efecto de liberación potenciada, retrasada o extendida. En algunas modalidades, el período relativamente corto puede ser, por ejemplo, dentro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, aproximadamente 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 o 120 minutos. En algunas modalidades, el componente de liberación inmediata libera la mayoría del ingrediente o los ingredientes activos, por ejemplo, al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del ingrediente o los ingredientes activos de dentro de la forma de dosificación dentro de un período relativamente corto después de la administración. Por ejemplo, aproximadamente el 80 % del fármaco puede liberarse dentro de aproximadamente 30 o 40 minutos después de la administración, según se mide mediante ensayos de disolución estándar como los que se describen en la presente descripción. En una modalidad, la composición de liberación inmediata es para efectuar una liberación sustancialmente (se libera al menos aproximadamente 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 %) dentro del estómago.

## 20 Liberación retardada

El término "composición de liberación retardada" como se usa en la presente descripción se refiere a una composición de una forma de dosificación que se formula para tener una liberación cero o relativamente baja del ingrediente o los ingredientes activos durante un período después de la administración al sujeto. El período típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 12 horas, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 o 2 horas a aproximadamente 6, 7, 8 o 9 horas, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 horas. En modalidades, la liberación retardada comienza después de un período que es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas después de la administración. En una modalidad, la composición de liberación retardada es para efectuar una liberación sustancialmente dentro del intestino, es decir, de modo que no haya o no haya sustancialmente (menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 %) liberación en el estómago.

En una modalidad, aunque el componente de liberación retardada de la forma de dosis unitaria comienza a disolverse en un punto de tiempo posterior al del componente de liberación inmediata, una vez que comienza la liberación, el patrón de liberación del componente de liberación retardada es similar al patrón del componente de liberación inmediata descrito arriba. Por ejemplo, una duración de la ruptura relativamente corta, por ejemplo menos de 60 minutos, por ejemplo menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 15, 10 o 5 minutos, puede ser característica tanto de la liberación inmediata como de la liberación de la ruptura retardada. La liberación de la ruptura retardada puede ocurrir de una manera sustancialmente sin obstáculos y/o relativamente rápida una vez que comienza la liberación. Se conocen muchos métodos en la técnica para proporcionar la liberación de la ruptura retardada, como por difusión, hinchamiento, ruptura osmótica o erosión (por ejemplo, en base a la disolución inherente del agente y los excipientes incorporados); ciertos métodos se describen más abajo.

## 45 Coordinación de la liberación

Las composiciones de liberación inmediata y de liberación retardada dan como resultado dos liberaciones secuenciales de los ingredientes activos, la primera liberación ocurre relativamente poco después de la administración y la segunda liberación ocurre más tarde. El período de tiempo entre la primera liberación inmediata de los ingredientes activos y la posterior liberación retardada de los ingredientes activos puede denominarse "intervalo de liberación". En las formas de dosis unitaria de la invención, el intervalo de liberación puede estar generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 12 horas, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 o 2 horas a aproximadamente 6, 7, 8 o 9 horas, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 horas. En modalidades, la liberación retardada comienza después de un período que es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas. Opcionalmente, la liberación retardada se programa para ocurrir en un momento en que la forma de dosificación se encuentra en el intestino delgado en sujetos en ayunas y/o alimentados. La liberación inmediata de los ingredientes activos puede ocurrir, por ejemplo, dentro de aproximadamente 1 hora después de la administración, por ejemplo, dentro de aproximadamente 30 minutos o dentro de aproximadamente 15 minutos. En una modalidad, la velocidad de liberación de doxilamina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta es sustancialmente similar (es decir, la diferencia es inferior a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 %) a la de piridoxina, el metabolito de esta y/o la sal de esta (en una o en ambas composiciones de liberación inmediata y retardada). En una modalidad, la velocidad de liberación de doxilamina y/o la sal de esta es diferente a la de piridoxina y la sal de esta (en una o en ambas composiciones de liberación inmediata y retardada).

El intervalo de liberación puede determinarse *in vitro* o *in vivo*. Aunque la concentración plasmática de un fármaco puede retrasarse respecto del tiempo real de liberación en el tracto GI, el intervalo de liberación puede determinarse aproximadamente *in vivo* como el intervalo de tiempo entre la  $C_{max}$  (es decir, la concentración plasmática máxima) del ingrediente activo logrado por el componente de liberación inmediata y la  $C_{max}$  del ingrediente activo logrado por el componente de liberación retardada. Alternativamente, el intervalo de liberación puede controlarse a través del aumento de la concentración plasmática del ingrediente activo provocado por la liberación retardada después de la liberación inmediata, en comparación con el logrado solo por la liberación inmediata del ingrediente activo.

La liberación también puede evaluarse mediante el uso de ensayos de disolución *in vitro* comúnmente usados. Generalmente un ensayo de disolución *in vitro* se lleva a cabo colocando la forma o las formas de dosificación (por ejemplo, comprimido(s)) en un volumen conocido del medio de disolución en un contenedor con un dispositivo agitador adecuado. Se extrae una alícuota del medio en diversos momentos y se analiza en busca de la sustancia activa disuelta para determinar la velocidad de disolución. En un enfoque, la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido) se coloca en un recipiente de un aparato de disolución II de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas) que contiene 900 ml del medio de disolución a 37 °C. La velocidad de la paleta es de 50, 75 o 100 RPM. Se realizan mediciones independientes para al menos tres (3) comprimidos, por ejemplo, 6 comprimidos. El medio de disolución puede ser un medio de disolución neutro, como un amortiguador de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,2 ("condiciones neutras") o agua o un medio ácido, como un amortiguador de acetato de potasio (o sodio) 50 mM, a pH 4,5. Típicamente, se añade una forma de dosis unitaria al recipiente y se inicia la disolución. En momentos específicos, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 45 o 60 minutos, se extrae una alícuota (por ejemplo, 2 ml) del medio y se determina la cantidad del ingrediente activo en la solución mediante el uso de métodos analíticos de rutina (por ejemplo, HPLC).

A manera de ejemplo, la liberación inmediata y/o la liberación retardada del fármaco desde la forma de dosificación unitaria puede controlarse mediante el uso del aparato II (paletas) como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos, donde la disolución se lleva a cabo colocando un comprimido en cada uno de los seis recipientes que contienen 900 ml del medio de liberación con temperatura a 37 °C y velocidad de 100 rpm. Opcionalmente, el medio de liberación del ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2 o 4,5) se usa para la etapa 1 durante 2 horas, y el amortiguador de fosfato de sodio tribásico 0,2 M ajustado a pH 6,8 se usa para la etapa 2 (etapa de amortiguador) en 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos y se analiza el contenido del fármaco por HPLC. Además, varios medios para los ensayos de disolución *in vitro* (por ejemplo, el fluido gástrico simulado (SGF), el fluido intestinal simulado (SIF), las versiones para simular condiciones de alimentación o ayuno (FeSSGF o FeSSIF para condiciones de alimentación, FaSSGF o FaSSIF para condiciones de ayuno), etc.) se conocen bien en la técnica.

#### Excipientes

Los ingredientes activos se formulan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un "excipiente," como se usa en la presente descripción, tiene el significado habitual en la técnica y es cualquier ingrediente de una forma de dosificación oral que no es un ingrediente activo (fármaco) en sí mismo. Los excipientes incluyen por ejemplo aglutinantes, lubricantes, diluyentes, rellenos, agentes espesantes, desintegrantes, plastificantes, recubrimientos, formulaciones de capas de barrera, lubricantes, agente estabilizante, agentes que retrasan la liberación y otros componentes. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier excipiente que no interfiere con la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos y que no es tóxico para el sujeto, es decir, es un tipo de excipiente y/o es para usar en una cantidad que no es tóxica para el sujeto. En el caso de una mujer embarazada, el excipiente farmacéuticamente aceptable tampoco es tóxico para el embrión o el feto, es decir, un excipiente farmacéutico adecuado para la administración a una mujer embarazada. Por lo tanto, en las formas de dosificación para la administración a mujeres embarazadas, se excluyen los excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen propiedades teratogénicas y/o que están contraindicados para su uso en el embarazo. Los excipientes se conocen bien en la técnica, y el presente sistema no se limita en estos aspectos. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va edición, A. Gennaro, Ed., Mack Pub. Co. (Easton, Pa., 1990), Capítulos 88-91. En ciertas modalidades, una o más formulaciones de la forma de dosificación incluyen los excipientes, que incluyen, por ejemplo y sin limitación, uno o más aglutinantes (agentes aglutinantes), agentes espesantes, tensioactivos, diluyentes, agentes que retrasan la liberación, colorantes, rellenos, agentes promotores de la disolución/desintegrantes, lubricantes, plastificantes, acondicionadores del flujo de sílice, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes antiadherentes, agentes estabilizantes, agentes antiestáticos, agentes de hinchamiento y cualquier combinación de estos. Como reconocerán los expertos, un solo excipiente puede desempeñar más de dos funciones a la vez, por ejemplo, puede actuar como un agente aglutinante y un agente espesante. Como también reconocerán los expertos, estos términos no son necesariamente exclusivos mutuamente.

Los diluyentes útiles, por ejemplo, rellenos, que pueden emplearse en dichas formulaciones pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, fosfato dicálcico, difosfato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, cloruro de sodio, almidones, azúcar en polvo, dióxido de silicio coloidal, óxido de titanio, alúmina, talco, sílice coloidal, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada y las combinaciones de estos. Los rellenos que pueden añadir volumen a los comprimidos con una dosificación mínima del fármaco para producir comprimidos de tamaño y peso adecuados incluyen croscarmelosa sódica NF/EP (por ejemplo, Ac-Di-Sol); lactosa anhidra NF/EP (por ejemplo, Pharmatose™ DCL 21); y/o povidona USP/EP. En otra modalidad, el diluyente o el relleno es la celulosa microcristalina.



- Los materiales aglutinantes que pueden emplearse en dichas formulaciones pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, almidones (que incluyen almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, povidona, ceras, y gomas naturales y sintéticas, *por ejemplo*, alginato de sodio de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (*por ejemplo*, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal NF/EP (por ejemplo, Cab-O-Sil™ M5P), celulosa microcristalina silicificada (SMCC), por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada NF/EP (por ejemplo, Prosolv™ SMCC 90), y dióxido de silicio, las mezclas de estos, y similares), veegum, y las combinaciones de estos.
- Los lubricantes que pueden emplearse en dichas formulaciones pueden incluir, por ejemplo, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), óxido de magnesio, estearato de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearato fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc, behapato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, benzoato de sodio/acetato de sodio (en combinación), DL leucina, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, las mezclas de estos, y similares. En una modalidad, el lubricante es el estearato de magnesio.
- Los agentes que añaden volumen que pueden emplearse en estas composiciones pueden incluir, por ejemplo: la celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® (FMC Corp.) o EMCOCEL® (Mendell Inc.), que además tiene propiedades aglutinantes; fosfato dicálcico, por ejemplo, EMCOMPRESS® (Mendell Inc.); el sulfato de calcio, por ejemplo, COMPACTROL® (Mendell Inc.); y los almidones, por ejemplo, Almidón 1500; y los polietilenglicoles (CARBOWAX®).
- Los agentes desintegrantes o promotores de la disolución adecuados que pueden emplearse en dichas formulaciones pueden incluir, pero no se limitan a: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados, dióxido de silicio coloidal, osmógenos, las mezclas de estos, y similares, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (AC-DI-SOL®), croscarmelosa de sodio, glicolato de sodio de almidón (EXPLOTAB®, PRIMO JEL®), polivinilpolipirrolidona reticulada (PLASONE-XL®), cloruro de sodio, sacarosa, lactosa y manitol. En una modalidad, el agente desintegrante es la croscarmelosa de sodio.
- Los antiadherentes y los deslizantes que pueden emplearse en dichas formulaciones pueden incluir talco, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), celulosas, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio, dióxido de sílice coloidal, y estearatos metálicos, entre otros.
- Los ejemplos de acondicionadores del flujo de sílice incluyen dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio y aluminio y goma guar. En una modalidad, el acondicionador del flujo de sílice es el dióxido de silicio.
- Los tensoactivos adecuados que pueden emplearse en dichas formulaciones incluyen tensoactivos no iónicos, iónicos y aniónicos farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de un tensoactivo es el lauril sulfato de sodio. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse puede contener además pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores de pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitano, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares. Si se desea, pueden añadirse también agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes.
- Los ejemplos de agentes estabilizantes incluyen acacia, albúmina, alcohol polivinílico, ácido algínico, bentonita, fosfato dicálcico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, monoestearato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, propilenglicol, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, cera de carnaúba, goma xantana, almidón, estearato(s), ácido esteárico, monoglicérido esteárico y alcohol estearílico. En una modalidad, el agente estabilizante es el trisilicato de magnesio.
- Opcionalmente, puede añadirse un agente espesante para proporcionar la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido) con un comportamiento de desintegración cronometrado con precisión. La forma de dosificación se desintegra opcionalmente a una velocidad que es lo suficientemente lenta como para permitir que se trague fácilmente, pero lo suficientemente rápido como para proporcionar una suspensión excelente en agua dentro de 60 segundos. El agente espesante pueden ser por ejemplo talco USP/EP, una goma natural, tal como goma guar o goma arábica, o un derivado de celulosa como celulosa microcristalina NF/EP (por ejemplo, Avicel™ PH 102), metilcelulosa, etilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Un agente espesante útil es hidroxipropilmetilcelulosa, un adyuvante que está disponible en varios grados de viscosidad.
- De manera similar, los plastificantes adecuados que pueden emplearse en dichas formulaciones incluyen: monoglicéridos acetilados; éstos pueden usarse como aditivos de alimentos; alquil citratos, usados en empaque de alimentos, productos médicos, cosméticos y juguetes para niños; trietil citrato (TEC); acetil trietil citrato (ATEC), con mayor punto de ebullición y menor volatilidad que TEC; tributil citrato (TBC); acetil tributil citrato (ATBC), compatible con PVC y copolímeros de cloruro de vinilo; trioctil citrato (TOC), usado además para gomas y medicinas de liberación controlada; acetil trioctil citrato (ATOC), usado además para tinta de impresión; trihexil citrato (THC), compatible con PVC, usado además para medicinas de liberación controlada; acetil trihexil citrato (ATHC), compatible con PVC; butiril trihexil citrato (BTHC, trihexil o-butilil citrato), compatible con PVC; trimetil citrato (TMC), compatible con PVC; éster

fenílico del ácido alquil sulfónico, polietilenglicol (PEG) o cualquier combinación de estos. Opcionalmente, el plastificante puede comprender el trietil citrato NF/EP.

En modalidades, las composiciones de liberación inmediata y/o liberación retardada mencionadas anteriormente comprenden: un relleno o aglutinante, un agente promotor de la disolución o desintegrante, un lubricante, un acondicionador del flujo de sílice y un agente estabilizante. En una modalidad el relleno o aglutinante es la celulosa microcristalina. En una modalidad, el agente promotor de la disolución o desintegrante es la croscarmelosa de sodio. En una modalidad, el lubricante es el estearato de magnesio. En una modalidad, el acondicionador del flujo de sílice es el dióxido de silicio. En una modalidad, el agente estabilizante es el trisilicato de magnesio.

#### Métodos y agentes para efectuar la liberación retardada

La liberación retardada se efectúa mediante el uso de uno o más agentes que retrasan la liberación. Cualquier combinación de agentes que retrasan la liberación, que incluye los que se describen en la presente descripción, puede usarse en las formas de dosificación. El agente que retrasa la liberación actúa para aumentar el período antes de que comience la liberación de una forma de dosificación. La duración del período de retraso antes de que ocurra la liberación retardada puede controlarse mediante el uso de métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo variando la elección, combinación, forma, conformación y/o cantidad del agente o los agentes que retrasan la liberación.

Las formulaciones de liberación retardada se preparan mediante el recubrimiento de una composición que contiene el ingrediente activo con uno o más agentes que retrasan la liberación. Por ejemplo, la liberación retardada por ruptura osmótica puede lograrse mediante una forma de dosificación que comprende uno o más agentes de hinchamiento que se contienen en combinación con los ingredientes activos dentro de un recubrimiento semipermeable. El aumento en el volumen del agente de hinchamiento tras la exposición de la forma de dosificación unitaria a los fluidos corporales provoca la ruptura del recubrimiento semipermeable. En dichos agentes, tanto el agente de hinchamiento como el recubrimiento semipermeable pueden considerarse agentes que retrasan la liberación. Por lo tanto, la liberación retardada puede lograrse mediante una combinación de los agentes que retrasan la liberación, donde cada agente que retrasa la liberación no necesariamente retrasa la liberación por sí mismo.

La liberación retardada puede lograrse mediante diversos procesos, tales como la disolución, la difusión, la erosión (por ejemplo, basada en la disolución inherente del agente y los excipientes incorporados) y/o la ruptura (por ejemplo, por hinchamiento). Los mecanismos comunes incluyen la erosión masiva de los polímeros que restringen la difusión del fármaco, la erosión de la superficie (por ejemplo, de medicamentos en capas) o la ruptura. La ruptura puede controlarse osmóticamente, por ejemplo, mediante el hinchamiento que resulta de la infusión osmótica de la humedad. La ruptura también puede ser el resultado de la reacción de agentes efervescentes, por ejemplo, ácido cítrico/bicarbonato de sodio, con agua u otros fluidos que penetran en la forma de dosificación. La liberación, que incluye la liberación retardada, a partir de una forma de dosificación unitaria puede lograrse mediante más de un mecanismo. Por ejemplo, la liberación puede ocurrir, por ejemplo, mediante hinchamiento y difusión simultáneas, difusión y erosión simultáneas, e hinchamiento, difusión y erosión simultáneas.

Los métodos para preparar las formulaciones de liberación de la ruptura retardada están dentro de la habilidad común. Los ejemplos se presentan en la presente descripción y también pueden encontrarse en numerosas publicaciones, que incluyen las patentes de los Estados Unidos núms. 4,865,849, 4,871,549, 4,897,270, 5,017,381, 5,110,597, 5,260,068, 5,260,069, 5,387,421, 5,472,708, 5,508,040, 5,593,697, 5,840,329, 6,500,457, 6,531,152, 6,555,136, 6,627,223, 6,632,451 y 7,048,945.

Alternativamente, la liberación retardada puede iniciarse mediante una señal de activación, como una fluctuación de temperatura o un pulso electromagnético. Ver, por ejemplo, las publicaciones de las patentes de los Estados Unidos núms. 2001/6251365, 2006/997863, 2003/6514481, 2006/0057737, 2006/0178655, 2006/0121486, y 2006/0100608.

Dos clases comunes de agentes que retrasan la liberación son la "entérica" (que permiten la liberación dentro de un medio específico del tracto gastrointestinal) y "a tiempo determinado" (que permiten la liberación después de un período de tiempo "predeterminado" o "establecido" después de la administración, independientemente del medio gastrointestinal), cada uno de los cuales se analiza con más detalle más abajo. Los agentes que retrasan la liberación entérica, por ejemplo, permiten la liberación a ciertos pH o en presencia de enzimas degradantes que están presentes de manera característica en ubicaciones específicas del tracto GI donde se desea la liberación. Las formas de dosificación unitaria pueden comprender más de un agente que retrasa la liberación de cualquier clase, como una combinación de agentes que retrasan la liberación entérica y a tiempo determinado. En otra modalidad, el agente que retrasa la liberación permite la liberación del fármaco después de un período predeterminado después de que la composición se pone en contacto con los fluidos corporales ("liberación retardada a tiempo determinado"). A diferencia de la liberación entérica, la liberación a tiempo determinado no se ve particularmente afectada por el pH ambiental o las enzimas.

Los expertos en la técnica conocen una gran cantidad de agentes que retrasan la liberación a tiempo determinado. Los materiales ilustrativos que son útiles para preparar el recubrimiento de liberación a tiempo de la invención incluyen,

a manera de ejemplo y sin limitación, gomas de polisacáridos solubles en agua tales como carragenano, fucoidan, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina y xantano; sales solubles en agua de gomas de polisacáridos tales como alginato de sodio, tragacantina de sodio y goma de sodio ghatti; hidroxialquilcelulosa soluble en agua en donde el miembro alquilo es lineal o ramificado de 1 a 7 carbonos tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; formadores de láminas sintéticas a base de celulosa solubles en agua tales como metilcelulosa y sus derivados de hidroxialquilmetilcelulosa tales como un miembro que se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxibutilmetilcelulosa; otros polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa y etilcelulosa; y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica. Otros materiales formadores de película que pueden usarse para este propósito incluyen poli(vinilpirrolidona), alcohol polivinílico, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de poli(vinilpirrolidona)-poli(acetato de vinilo). Otros materiales que pueden usarse en el recubrimiento de liberación a tiempo incluyen Acryl-EZE®, Eudragit® NE, RL y RS, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero de poli(etileno-acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), MMA y puede incluirse el pectinato de calcio. Las sustancias que se usan como excipientes dentro de la industria farmacéutica también pueden actuar como agentes que retrasan la liberación.

Los tipos comunes de formas de dosificación de liberación a tiempo determinado incluyen formulaciones erosionables, formulaciones que sufren ruptura osmótica o forma de dosificación unitaria que usa cualquier combinación de mecanismos para la liberación retardada.

Los agentes que retrasan la liberación a tiempo determinado pueden lograr opcionalmente una liberación de la ruptura retardada por ruptura osmótica. Los ejemplos de tales RDA incluyen agentes de hinchamiento, osmógenos, aglutinantes, lubricantes, formadores de película, formadores de poros, polímeros de recubrimiento y/o plastificantes.

La ruptura osmótica se logra mediante un componente de liberación retardada que comprende una forma de dosificación unitaria recubierta que contiene el fármaco y un agente de hinchamiento dentro del recubrimiento semipermeable (por ejemplo, etilcelulosa). El peso del recubrimiento (grosor) del recubrimiento semipermeable puede seleccionarse para retrasar la liberación por ruptura osmótica durante un período deseado. Para identificar el peso del recubrimiento correcto para un retraso particular, pueden probarse formas de dosificación unitaria con un intervalo de pesos del recubrimiento a través de la disolución *in vitro* para determinar el tiempo de la ruptura. Basado en estos resultados, se seleccionaría un peso del recubrimiento que logre el período de retraso deseado. Además, también puede ajustarse la cantidad y/o la relación de un modificador de la resistencia del recubrimiento (por ejemplo, talco) en el recubrimiento. Otras variables de la formulación que también pueden ajustarse para obtener la liberación deseada por ruptura osmótica incluyen la cantidad de las capas del hinchador y el hinchador y/o los rellenos en la formulación. En el caso de la ruptura de comprimidos, la cantidad del hinchador se seleccionaría para lograr la liberación deseada, mientras se proporciona al comprimido suficiente compresibilidad y una friabilidad aceptablemente baja para su fabricación.

En una modalidad, la forma de dosificación unitaria puede comprender uno o más "reguladores de la difusión" que controlan la penetración de fluidos corporales en el núcleo que contiene el fármaco. Los reguladores de la difusión ilustrativos incluyen polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos, aminoácidos y otros conocidos por los expertos en las ciencias farmacéuticas. En un ejemplo, el agente que retrasa la liberación a tiempo determinado comprende un recubrimiento que permite la liberación de los ingredientes activos después de un período determinado. El grosor del recubrimiento puede afectar el tiempo requerido para la penetración de los fluidos en la formulación. Por ejemplo y sin limitación, un recubrimiento de liberación a tiempo que controla la difusión que proporciona la liberación después de un período de retraso determinado de aproximadamente 0,5-2,5 horas podría tener un grosor de aproximadamente 200-1000 micras, y uno que proporciona una liberación después de un período de retraso determinado de aproximadamente 2,5-5,0 horas podría tener un grosor aproximado de 1000-3000 micras.

Las formulaciones erosionables proporcionan otro ejemplo de formulaciones de liberación a tiempo determinado. El retraso de la liberación de un comprimido recubierto erosionable puede ajustarse por los expertos en la técnica mediante la regulación del peso del recubrimiento de la capa erosionable. Para identificar el peso del recubrimiento correcto, los comprimidos en un intervalo de pesos del recubrimiento pueden probarse a través de la disolución (y/o erosión) *in vitro* para determinar el tiempo de la ruptura. Otras variables de la formulación que pueden afectar el rendimiento incluyen la selección de la viscosidad y el tipo de polímero de la capa de recubrimiento. En una modalidad, la forma de dosificación unitaria puede comprender uno o más "reguladores de la erosión" que controlan la velocidad de la erosión del recubrimiento. Cualquier material o combinación de materiales puede servir como regulador de la erosión. Los reguladores de la difusión y/o erosión ilustrativos incluyen polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos, aminoácidos y otros conocidos por los expertos en las ciencias farmacéuticas. El grosor del recubrimiento puede afectar el tiempo requerido para la erosión del recubrimiento. Por ejemplo y sin limitación, un recubrimiento erosionable de liberación a tiempo que proporciona la liberación después de un período determinado de aproximadamente 0,5-2,5 horas podría tener un grosor de aproximadamente 100-2000 micras, y uno que proporciona la liberación después de un período de retraso determinado de aproximadamente 2,5-5,0 horas podría tener alrededor de 2000-5000 micras de grosor.

El agente que retrasa la liberación puede comprender un material "entérico" que se diseña para permitir la liberación tras la exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal. En una modalidad, el material entérico es sensible al pH y se afecta por los cambios en el pH encontrados dentro del tracto gastrointestinal (liberación sensible al pH). El material entérico típicamente permanece insoluble a pH gástrico, luego permite la liberación del ingrediente activo en el ambiente de pH más alto del tracto gastrointestinal inferior (por ejemplo, a menudo el duodeno o, a veces, el colon). En otra modalidad, el material entérico comprende polímeros enzimáticamente degradables que se degradan por las enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria se formula con un material entérico sensible al pH diseñado para dar como resultado una liberación dentro de aproximadamente 0-2 horas cuando está a un pH específico o por encima de él. En diversas modalidades, el pH específico puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, tal como aproximadamente 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 o 7.

Los materiales usados para las formulaciones de liberación entérica, por ejemplo como recubrimientos, se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Acryl-EZE® (Colorcon, Estados Unidos), Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), que incluyen Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación), y Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de ácido crotonico de acetato de vinilo y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como azo polímeros, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zein y shellac. También pueden usarse combinaciones de diferentes materiales entéricos. También pueden aplicarse recubrimientos de múltiples capas que usan diferentes polímeros. Las propiedades, la fabricación y el diseño de los sistemas de administración entérica se conocen bien por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Development of Biopharmaceutical Parenteral Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), por Bontempo (Editores: Informa Healthcare (25 de julio de 1997).

Los expertos en la técnica pueden ajustar el período antes de la liberación retardada de las multipartículas con recubrimiento entérico variando la composición y el peso del recubrimiento con capa entérica. Por ejemplo, cuando el tiempo en el estómago es < 4 horas y se desea cierta cantidad de protección (1-3 horas) después de que la forma de dosificación abandone el estómago, entonces puede prepararse un nivel apropiado de recubrimiento que proporciona hasta 4 horas de protección entre la administración y la liberación del fármaco.

#### Formas de dosificación unitaria

*Formas de dosificación monolíticas.* En una modalidad, la forma de dosificación unitaria es de naturaleza monolítica, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula o un comprimido oblongo (comprimido en forma de cápsula). Las formas de dosificación unitaria monolíticas pueden variar en forma y pueden ser, por ejemplo, redondas, ovoides, oblongas, cilíndricas (por ejemplo, en forma de disco) o de cualquier otra forma geométrica, por ejemplo, rectilínea. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria puede tener forma de disco u ovoide, o una forma como un disco aplanado o torpedo. Los bordes pueden ser biselados o redondos. *Comprimido/Combinaciones de cápsulas de las formulaciones - comprimidos de núcleo recubierto.* Uno o más ingredientes activos pueden estar presentes en forma de un comprimido o cápsula dentro de la forma de dosificación unitaria. Los ingredientes activos de tipo comprimido pueden usarse como núcleo interno en una forma de dosificación unitaria de tipo "núcleo recubierto". En uno de tales ejemplos, la forma de dosificación unitaria comprende un comprimido multicapa, con un núcleo interno de los ingredientes activos para la liberación retardada, y una o más capas externas que comprenden los ingredientes activos para la liberación inmediata. En una modalidad, una forma de dosificación unitaria que comprende un comprimido con recubrimiento entérico para proporcionar la liberación retardada, contenida dentro de un comprimido más grande que contiene la formulación de liberación inmediata.

La composición de liberación inmediata y la composición de liberación retardada están comprendidas en la forma de dosificación oral de liberación dual en una disposición en capas una con respecto a la otra. La forma de dosificación oral de liberación dual comprende (a) un núcleo que comprende dicha composición de liberación retardada y (b) una o más capas que rodean sustancialmente el núcleo que comprenden la composición de liberación inmediata.

La composición de liberación inmediata no está en contacto con (es decir, separada de) la composición de liberación retardada, dentro de dicha forma de dosificación oral de liberación dual.

#### Fabricación de las formas de dosificación

Los ingredientes activos pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y las formulaciones generalmente se



encuentran, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar uno o más ingredientes activos con cualquier excipiente adicional. En general, las formas de dosificación se preparan mediante la asociación íntima y uniforme de los ingredientes activos con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto o llenando las cápsulas.

En una modalidad, la forma de dosificación unitaria y/o una o más formulaciones están en forma de comprimido. Los diversos métodos de preparación de comprimidos se conocen bien por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 3era Edición, por Larry L. Augsburger y Stephen W. Hoag (editor: Informa Healthcare; 15 de diciembre de 2007). Estos métodos incluyen la compresión directa y la granulación (por ejemplo, húmeda o seca o en lecho fluido).

Los gránulos pueden fabricarse, por ejemplo, por granulación simple tal como la granulación húmeda o la granulación seca, seguida de tamizado; extrusión y marumerización (esferonización); rotogranulación; o cualquier proceso de aglomeración que resulte en un gránulo de tamaño razonable y robustez. Para la extrusión y la marumerización, el fármaco y otros aditivos se granulan mediante la adición de una solución aglutinante. La masa húmeda se pasa a través de un extrusor equipado con un tamiz de cierto tamaño, y los extruidos se esferonizan en un marumerizador. Los gránulos resultantes se secan y se tamizan para otras aplicaciones. También puede usarse la granulación de alto cizallamiento, en donde el fármaco y otros aditivos se mezclan en seco y luego la mezcla se humedece mediante la adición de una solución aglutinante en un granulador/mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos se amasan después de humedecerlos mediante la acción combinada del mezclado y la molienda. Los gránulos resultantes se secan y se tamizan para otras aplicaciones. Alternativamente, las perlas o los gránulos de liberación inmediata se preparan por la estratificación de la solución o la suspensión, de manera que una solución o dispersión de los ingredientes activos, con o sin un aglutinante y opcionalmente un agente antiadherente como el talco, se pulveriza sobre un núcleo o grano inicial (ya sea un producto preparado o disponible comercialmente) en un procesador de lecho fluido u otro equipo adecuado. Los núcleos o granos iniciales pueden ser, por ejemplo, esferas de azúcar o esferas hechas de celulosa microcristalina. Los ingredientes activos, entonces, se recubren sobre la superficie de los granos iniciales. Si se desea, los ingredientes activos también pueden colocarse en capas sobre los gránulos que contienen los ingredientes descritos anteriormente. Después de la estratificación del fármaco, los gránulos cargados con los ingredientes activos resultantes se secan para aplicaciones adicionales. Puede desearse una capa protectora, o sobrerrecubrimiento, para asegurar que los gránulos cargados con los ingredientes activos no se agreguen durante el procesamiento o durante el almacenamiento. La capa de recubrimiento protector puede aplicarse inmediatamente fuera del núcleo, ya sea un núcleo que contiene los ingredientes activos o un núcleo en capas con los ingredientes activos, mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como el recubrimiento en bombo o el recubrimiento en lecho fluido mediante el uso de soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o mediante el uso de dispersiones acuosas de polímeros. OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) y los correspondientes grados de color e incoloro de Colorcon pueden usarse para proteger a los gránulos de la adherencia y proporcionar colores al producto. También pueden usarse como capa protectora diferentes polímeros a base de anhídrido (por ejemplo, copolímeros sebácicos/fumáricos como Spheromer™ I o Spheromer™ II de Spherics, Inc.). En ciertas modalidades, pueden incorporarse muchos ingredientes en la fórmula del sobrerrecubrimiento, por ejemplo, para proporcionar una liberación inmediata más rápida, tales como plastificantes: acetil trietil acetato, trietil citrato, acetil tributil citrato; dibutilsebacato, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol y otros; lubricantes: talco, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio y similares.

En ciertas modalidades, la composición de liberación inmediata puede prepararse como un comprimido no recubierto, o un núcleo de comprimido antes del recubrimiento, que comprende almidón y un polímero hidrófilo que actúa como una matriz para un fármaco o profármaco soluble en agua que requiere tener una cierta dureza mínima para poder resistir roturas y/o desgaste debido a tensiones mecánicas impuestas durante una operación de formación de comprimidos de alta velocidad (que incluye todas las etapas hasta el llenado de los comprimidos en contenedores).

En otras modalidades más, la forma de dosificación unitaria está en forma de cápsula. Los diversos métodos de fabricación y diseño de cápsulas se conocen bien por un experto en la técnica. Ver, *por ejemplo* Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form, por Mark Gibson (editores: Informa Healthcare, 1 de agosto de 2001). Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, el método comprende además preparar las formulaciones en una forma para cargar y/o administrar, por ejemplo, como un comprimido, cápsula y/o polvo, y cargar las formulaciones en la cápsula para formar la dosis unitaria farmacéutica.

#### Dosificación

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta profiláctica/terapéutica óptima, a través de la administración de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del agente o los agentes activos. Una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los agentes activos (la doxilamina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta; y/o la piridoxina, el análogo de esta, el derivado de esta, el profármaco de esta, el metabolito de esta y/o la sal de esta) se compensan por los efectos beneficiosos profilácticos o terapéuticos. Para la administración



a una mujer embarazada, la cantidad efectiva de los agentes activos es de manera que no es tóxica para el embrión o el feto.

La forma de dosificación oral de liberación dual comprende de 5 mg a 40 mg de doxilamina y/o la sal de esta.

En una modalidad, la forma de dosificación comprende aproximadamente 30 mg o menos (por ejemplo, aproximadamente 25, 20, 15 mg o menos) de doxilamina y/o la sal de esta, en modalidades entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 a aproximadamente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mg. En una modalidad, la forma de dosificación oral comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mg de doxilamina y/o la sal de esta (por ejemplo, succinato de doxilamina). En una modalidad, la forma de dosificación oral se ajusta para obtener un nivel plasmático promedio de doxilamina de aproximadamente 70 a aproximadamente 250 ng/ml, en una modalidad adicional de aproximadamente 75 a aproximadamente 235 ng/ml, de aproximadamente 80 a aproximadamente 200 ng/ml, de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 ng/ml o de aproximadamente 120 a aproximadamente 140 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 125, 130, 135 o 140 ng/ml).

La forma de dosificación oral de liberación dual comprende de 5 mg a 50 mg de piridoxina y/o la sal de esta. En una modalidad, la forma de dosificación oral comprende 50 mg o menos de piridoxina y/o la sal de esta, en las modalidades entre 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg a 35, 40, 45, 50 mg. En una modalidad, la forma de dosificación comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg de piridoxina y/o la sal de esta. En una modalidad, la dosificación se ajusta para obtener un nivel plasmático promedio de piridoxina y/o la sal de esta de aproximadamente 90 a aproximadamente 160 ng/ml, en una modalidad adicional de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 ng/ml, de aproximadamente 105 a aproximadamente 145 ng/ml, o de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 110, 115, 120, 125, 130, 135 o 140 ng/ml). En una modalidad, la dosificación se ajusta para obtener una  $C_{max}$  promedio de piridoxina y/o la sal de esta de aproximadamente 90 a aproximadamente 160 ng/ml, en una modalidad adicional de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 ng/ml, de aproximadamente 105 a aproximadamente 145 ng/ml, o de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 110, 115, 120, 125, 130, 135 o 140 ng/ml).

En una modalidad, la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es menor que la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En otra modalidad, la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es mayor que la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En otra modalidad, la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es sustancialmente equivalente a (es decir la diferencia en las cantidades es menor o igual a aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 %) la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En una modalidad, la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es menor que la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En otra modalidad, la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es mayor que la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En otra modalidad, la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata es sustancialmente equivalente a (es decir la diferencia en las cantidades es menor o igual a aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 %) la cantidad de piridoxina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada.

En una modalidad, la relación en peso de la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata a la cantidad de doxilamina y/o la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, en una modalidad adicional de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, en una modalidad adicional de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, en una modalidad adicional de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, en una modalidad adicional de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5.

En una modalidad, la relación en peso de la cantidad de piridoxina, la sal de esta, comprendida en la composición o el componente de liberación inmediata a la cantidad de piridoxina, la sal de esta comprendida en la composición o el componente de liberación retardada es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, en una modalidad adicional de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, en una modalidad adicional de aproximadamente 3:1 a

aproximadamente 1:3, en una modalidad adicional de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, en una modalidad adicional de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5.

Tratamiento o alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente para su uso en el alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente para su uso en el alivio de los síntomas de las NVP.

En una modalidad, al menos dos formas de dosificación oral de liberación dual mencionadas anteriormente son para la administración de dos a cuatro veces al día (*es decir*, dentro de un período de 24 h). En una modalidad, la administración se realiza de acuerdo con el siguiente esquema: una primera forma de dosificación oral de liberación dual por la noche (*por ejemplo*, aproximadamente a las 10 p.m.), una segunda forma de dosificación oral de liberación dual en la mañana (*por ejemplo*, aproximadamente a las 8 a.m.) y una tercera forma de dosificación oral de liberación dual por la tarde (*por ejemplo*, aproximadamente a las 4 p.m.). En modalidades, las formas de dosificación oral de liberación dual primera, segunda y/o tercera pueden ser idénticas o diferentes. En una modalidad, las formas de dosificación oral de liberación dual primera, segunda y/o tercera son idénticas.

En otra modalidad, la administración se realiza de acuerdo con el siguiente esquema: una primera forma de dosificación oral de liberación dual por la noche (*por ejemplo*, aproximadamente a las 10 p.m.) y una segunda forma de dosificación oral de liberación dual por la mañana (*por ejemplo*, aproximadamente a las 10 a.m.). Las formas de dosificación oral de liberación dual primera y segunda pueden ser iguales o diferentes. En una modalidad, las formas de dosificación oral de liberación dual primera y segunda son idénticas.

En una modalidad, al menos dos formas de dosificación oral de liberación dual mencionadas anteriormente son para la administración en condiciones de alimentación (*por ejemplo*, durante una comida o menos de 2 horas antes o después de la comida) o ayunas (*por ejemplo*, al menos 2 horas antes o después de comida).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un estuche para aliviar los síntomas de las náuseas y los vómitos en un mamífero, el estuche comprende el sistema de dosificación oral de liberación dual mencionado anteriormente o la forma de dosificación oral de liberación dual. En una modalidad, el estuche comprende además las instrucciones para el uso del sistema de dosificación oral de liberación dual o la forma de dosificación oral de liberación dual para aliviar los síntomas de las náuseas y los vómitos en un mamífero. El estuche puede comprender además uno o más contenedores.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un estuche para aliviar los síntomas de las náuseas y los vómitos del embarazo humano (NVP), el estuche comprende el sistema de dosificación oral de liberación dual mencionado anteriormente o la forma de dosificación oral de liberación dual. En una modalidad, el estuche comprende además las instrucciones para el uso del sistema de dosificación oral de liberación dual o la forma de dosificación oral de liberación dual para aliviar los síntomas de las NVP. El estuche puede comprender además uno o más contenedores.

En una modalidad, el estuche comprende al menos dos formas de dosificación oral de liberación dual identificadas para tomarse en diferentes momentos del día. *Por ejemplo*, el estuche puede comprender una primera forma de dosificación oral de liberación dual que comprende un indicador (forma, color, marcas, etc.) que debe tomarse en un momento determinado del día (*por ejemplo*, en la noche, *por ejemplo*, aproximadamente a las 10 p.m.), y una segunda forma de dosificación oral de liberación dual que comprende una indicación (forma, color, marcas, etc.) que debe tomarse en otro momento del día (*por ejemplo*, en la mañana, *por ejemplo*, alrededor de las 10 a.m.). Al menos dos formas de dosificación oral de liberación dual pueden ser idénticas o diferentes.

En otra modalidad, el estuche comprende las instrucciones para el uso del sistema de dosificación oral de liberación dual o la forma de dosificación oral de liberación dual de acuerdo con el siguiente esquema: una primera forma de dosificación oral de liberación dual en la noche (*por ejemplo*, aproximadamente a las 10 p.m.) y una segunda forma de dosificación oral de liberación dual por la mañana (*por ejemplo*, aproximadamente a las 10 a.m.). Las formas de dosificación oral de liberación dual primera y segunda pueden ser iguales o diferentes. En una modalidad, las formas de dosificación oral de liberación dual primera y segunda son idénticas.

En una modalidad, el estuche comprende además un contenedor en el que se empaqueta el sistema de dosificación oral de liberación dual o la forma de dosificación oral de liberación dual mencionada anteriormente.

En una modalidad, el estuche comprende las formas de dosificación farmacéuticas que llevan una indicación amigable con el embarazo para confirmar gráficamente el aspecto no teratogénico de dicha forma de dosificación. Ejemplos de tales indicaciones amigables con el embarazo se describen en la publicación PCT núm. WO/2004/004694. En una modalidad, la indicación tiene la forma de una ilustración gráfica de una mujer embarazada aplicada a la forma de dosificación misma o al contenedor/empaque.

Como se usa en la presente descripción, los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a animales de sangre caliente tales como los mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas bovinas, ovejas y humanos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero, y más particularmente una hembra. En una modalidad adicional, el sujeto mencionado anteriormente es un humano. En otra modalidad más, el sujeto es una mujer, y más particularmente una mujer embarazada.

## **MODO(S) PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION**

La presente invención se ilustra en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### **Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención): Farmacocinética no lineal (PK)**

Los resultados representados en la Figura 1 muestran que las concentraciones de nivel plasmático exhiben una farmacocinética no lineal (*es decir*, no cambian proporcionalmente con la dosis) dentro del régimen de dosificación recomendado del Diclectin®. La relación de la dosis frente a la  $C_{max}$  demuestra que la  $C_{max}$  aumenta o disminuye más de lo esperado después del aumento de la dosis, basado en un metabolismo de capacidad limitada como se describe en la cinética de Michaelis-Menten. Los datos de concentración plasmática humana ( $C_{max}$ ) representados en la Figura 1 también demuestran una farmacocinética compleja no lineal, dependiente de la dosis, mediante el uso de piridoxina y sus metabolitos. Para la piridoxina, la  $C_{max}$  aumenta menos de lo esperado, lo que podría indicar sitios de unión a proteínas plasmáticas saturados y/o autoinducción (cuando un fármaco aumenta su propio índice de metabolismo). Para el piridoxal y el PLP, que se sabe que participan en múltiples reacciones de biotransformación y enzimáticas, los datos indicarían que bajo niveles de dosis múltiples, los niveles de estos metabolitos aumentan más de lo esperado, mostrando nuevamente una farmacocinética no lineal.

### **Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención): Farmacocinética de doxilamina, la piridoxina y los metabolitos de piridoxina bajo diversas condiciones en mujeres sanas**

Los datos representados en las Figuras 2, 3A y 3B demuestran que los alimentos reducen la concentración de doxilamina, la piridoxina y el piridoxal. Además, la comparación de los parámetros PK después de una dosis única frente a una dosis múltiple muestra que hay una acumulación de la dosis de piridoxina y los metabolitos de piridoxina (Figura 2, columna derecha). La acumulación de la dosis de doxilamina y de algunos de los metabolitos de piridoxina (especialmente PYL, PLP y PMP) también se demuestra en la Figura 4. Por ejemplo, hay un aumento significativo en la  $C_{max}$  y la AUC, y un alargamiento significativo de  $T_{1/2}$ , para el piridoxal (Figura 2). Finalmente, un análisis de varios estudios de biodisponibilidad muestra que las variaciones entre los sujetos y entre los estudios son significativamente mayores para la piridoxina con relación a la doxilamina (Figura 5).

Por lo tanto, en general, los resultados muestran que la piridoxina, como profármaco, se metaboliza rápidamente y la cantidad de esta sin cambios en la sangre es de aproximadamente el 1 %. Con el aumento de la dosis, la disponibilidad no aumenta, lo que indica saturación. El piridoxal muestra aumentos significativos de la biodisponibilidad en el estado de equilibrio, mucho más de lo previsto, y la cinética no muestra linealidad. El PLP parece ser el metabolito activo más disponible y el que permanece más tiempo en la circulación sistémica (Figura 2). Los alimentos, el tiempo de dosificación, la dosificación múltiple y la capacidad enzimática son algunos de los factores que afectan el metabolismo de piridoxina y sus metabolitos.

### **Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención): Farmacocinética de doxilamina y el PLP bajo el régimen de dosificación del Diclectin® actualmente recomendado (2 x 10 mg a las 10 p.m., 10 mg a las 8 a.m. y 10 mg a las 4 p.m.)**

Los datos representados en la Figura 6 muestran que la cinética de piridoxina y sus metabolitos exhiben diferencias significativas. El PLP exhibe la biodisponibilidad sistémica más alta, pero por otro lado el PLP también muestra el tiempo de aparición más largo (Figura 7A). Las simulaciones se calcularon en base a los datos farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  y  $K_{el}$ ) a partir de los estudios de biodisponibilidad realizados en condiciones de ayuno en mujeres sanas, siguiendo el método descrito anteriormente en la técnica para los procesos de eliminación no lineal y el impacto de los procesos saturables en la cinética de la acumulación de fármacos por Brocks D. y Mehvar R., "Rate and Extent of Drug Accumulation after Multiple Dosing Revisited", Clin Pharmacokinet 2010; 49(7):421-438. Para la doxilamina, los resultados del estudio de la dosis múltiple en el estado de equilibrio en mujeres sanas son superponibles en el algoritmo de simulación. Para el PLP, los resultados del estudio de la dosis múltiple en el estado de equilibrio en mujeres sanas coinciden con el algoritmo de simulación para la fase de absorción y eliminación (Figura 7B). Para la distribución y el metabolismo, mediante el uso de datos publicados previamente en la técnica, el algoritmo de simulación calculó una concentración terapéutica corregida para la piridoxina y sus metabolitos para ajustarse a los datos proporcionados por los estudios de biodisponibilidad realizados en condiciones de ayuno.

Como se muestra en la Figura 7C, para la doxilamina, el nivel máximo promedio (180 ng/ml) se alcanza después de aproximadamente 82 h (3,4 días), y el nivel mínimo (80 ng/ml) se mantiene después de aproximadamente 96 h (4 días). Para el PLP, el nivel máximo (140 ng/ml) se alcanza después de aproximadamente 104 horas (4 días), y el nivel mínimo (120 ng/ml) se mantiene después del mismo período. Por lo tanto, hay una diferencia de aproximadamente 24

horas entre la doxilamina y el PLP para alcanzar el nivel máximo, y los niveles de doxilamina disminuyen en más de la mitad dentro del retraso de 24 horas, mientras que los niveles del PLP disminuyen solo ligeramente.

La formulación actual (Diclectin®) es muy adecuada para la dosis nocturna (20 mg a las 10 p.m.), ya que la liberación retardada permite alcanzar un nivel máximo de doxilamina en la circulación sistémica aproximadamente a las 4 a.m. A las 8 a.m., todavía hay niveles relativamente altos en la circulación sistémica, ya que la vida media de doxilamina es de aproximadamente 12 horas. Por lo tanto, la doxilamina tomada como tal alrededor de las 10 p.m. es efectiva para actuar en las NVP de la mañana.

Para la piridoxina (PYR), el nivel máximo se alcanza aproximadamente a las 2 a.m. para la dosis vespertina, y se convierte en el piridoxal (PYL) aproximadamente a las 3 a.m., el cual luego se convierte a niveles de piridoxal 5-fosfato (PLP) para alcanzar la máxima concentración del PLP aproximadamente a las 9 a.m. Es poco probable que la PYR y el PYL sean los ingredientes que actúen en las NVP de la mañana, ya que para las 8 a.m. no hay más PYR en la circulación debido a la vida media rápida y las cantidades insignificantes del piridoxal. Por lo tanto, se cree que el PLP es el componente más activo contra las NVP de la mañana, alcanzando un nivel máximo alrededor de las 9 a.m.

La dosis de la mañana (8 a.m.) (10 mg) cuando se toma, alcanza un máximo sistémico promedio aproximadamente a las 2 p.m. para la doxilamina y los niveles de PLP serían máximos alrededor de las 8 p.m. Además, la dosis de media tarde (4 p.m.) (10 mg) alcanzaría los niveles máximos promedio de doxilamina alrededor de las 10 p.m. y los niveles máximos promedio del PLP alrededor de las 4 a.m. Por lo tanto, la dosis de media tarde (4 p.m.) no actúa significativamente en las NVP del día. Los niveles en el estado de equilibrio se alcanzan solo después de 4 días, en función de la vida media de doxilamina en 12 horas y del PLP en 60 horas en función del efecto combinado del tiempo de dosificación, el  $T_{max}$  de la liberación retardada, el  $t_{1/2}$ , la comida y/o la mutidosificación.

La posología también permite variaciones adicionales: Las dosis diarias no se prescriben a momentos específicos, sino a la mañana y a la media tarde. Además, también se sospechó que las dosis diurnas pueden tomarse con alimentos o sin ellos, lo que provoca una variación adicional en la cinética y, a su vez, afecta la efectividad de alcanzar los niveles del estado de equilibrio.

**Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención): Formulación NPD-101: Adición de un núcleo de liberación inmediata que contiene 5 mg del piridoxal a la formulación actual del Diclectin® (10 mg de doxilamina/10 mg de piridoxina de inicio rápido, liberación retardada)**

NPD-101 se diseñó para enfocarse en los componentes intermedios de biotransformación en lugar del original (piridoxina) para producir niveles más altos y más rápidos del resto activo y para reducir la variación en el metabolismo que se cree que contribuye a la variación de la efectividad en los pacientes. El piridoxal es un metabolito que está en una etapa intermedia entre la piridoxina (profármaco) y el PLP (resto activo), por lo que administrar el PYL en lugar de la PYR ahorra una etapa de biotransformación.

Los resultados de la simulación PK para NPD-101 se ilustran en la Figura 8. El intervalo terapéutico de simulación calculado del PLP está entre 120 y 140 ng/ml, y NPD-101 alcanzaría el intervalo de concentración terapéutica más bajo para el PLP después de aproximadamente 45 horas (*frente a* aproximadamente 78 horas para la formulación actual del Diclectin®) y los niveles terapéuticos máximos después de aproximadamente 60 horas (*frente a* aproximadamente 100 horas para la formulación actual del Diclectin®).

Los niveles terapéuticos máximos de piridoxina se alcanzan aproximadamente a las 2 a.m., donde se convierten en piridoxal aproximadamente a las 3 a.m., luego se convierten en PLP para alcanzar los niveles máximos de PLP a las 9 a.m. La adición del piridoxal como liberación inmediata dará como resultado que el PYL alcance niveles máximos aproximadamente a las 11 p.m., y luego se convierta en el PLP para los niveles máximos del PLP aproximadamente a las 5 a.m., que es el mejor momento para tratar las NVP temprano en la mañana.

La adición de 5 mg de piridoxal en un núcleo de liberación inmediata también permite que la dosis de las 8 a.m. alcance los niveles de PLP máximos promedio a las 4 p.m. y luego la dosis de 4 p.m. alcanzará los niveles de PLP máximos promedio a las 10 p.m., lo que acorta el tiempo para alcanzar los niveles mínimos en el estado de equilibrio del PLP en aproximadamente 36 horas o 1,5 días.

**Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención): Formulación NPD-102: Adición de un núcleo de liberación inmediata que contiene 5 mg del piridoxal/5 mg de doxilamina a la formulación actual del Diclectin®**

El uso del piridoxal en el componente de liberación inmediata reduciría el número de etapas de biotransformación para alcanzar el PLP según NPD-101, e incluir la doxilamina en el núcleo de liberación inmediata proporciona un nivel de doxilamina más rápido, reduciendo de esta manera la brecha entre las dosis. La formulación actual del Diclectin® funciona muy bien para la dosis nocturna (10 p.m.), la liberación retardada permite alcanzar un nivel máximo de doxilamina en la circulación sistémica aproximadamente a las 4 a.m. a tiempo para actuar en los episodios matutinos de las NVP. La adición de 5 mg en un núcleo de liberación inmediata permite alcanzar el nivel terapéutico mínimo estimado 8 horas después de la dosis inicial (en lugar de 24 horas). Para la doxilamina, la dosis de liberación inmediata



a las 8 a.m. alcanzaría los niveles máximos a las 10 a.m., y la dosis a las 4 p.m. alcanzaría los niveles máximos a las 6 p.m. La dosis de liberación retardada de 10 mg alcanzaría los niveles máximos a aproximadamente las 5 a.m., 6 p.m. y medianoche (para las dosis de las 10 p.m., 8 p.m. y 4 p.m., respectivamente), mientras que la pequeña dosis de 5 mg de la liberación inmediata alcanzaría el pico a las 2 a.m., 10 a.m. y 8 p.m. (para las dosis de las 10 p.m., 8 a.m. y 4 p.m., respectivamente). Además, el nivel terapéutico máximo estimado se alcanzaría después de 30 horas en lugar de 58 horas.

El intervalo terapéutico está entre 80 y 180 ng/ml, y la doxilamina alcanza los niveles mínimos promedio dentro de aproximadamente 8 horas (*frente a* aproximadamente 24 horas para la formulación original del Diclectin®) y el nivel máximo promedio después de 30 horas (*frente a* aproximadamente 58 horas para la formulación actual del Diclectin®), como se representa en la Figura 9. El perfil para el PLP es idéntico al de NPD-101.

#### **Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención): NPD-102 a diferentes regímenes de dosificación**

Se compararon dos regímenes de dosificación diferentes para NPD-102. El primer régimen ("actual" en las Figuras 10A y 10B) es idéntico al usado actualmente para la formulación actual del Diclectin® (2 x 10 mg a las 10 p.m., 10 mg a las 8 a.m. y 10 mg a las 4 p.m.), y el segundo ("nueva posología" en las Figuras 10A y 10B) es el siguiente: 2 x 10 mg a las 10 p.m. y 2 x 10 mg a las 10 a.m. Los resultados de la simulación PK se representan en las Figuras 10A (para la doxilamina) y 10B (para el PLP). La dosificación de 2 x 10 mg de los comprimidos dos veces al día (el segundo régimen) reduce el tiempo para alcanzar los niveles plasmáticos máximos de 24 h a 10 h para la doxilamina y de 36 a 20 h para el PLP, lo que de esta manera reduce significativamente las variaciones en la concentración de doxilamina y el PLP en el estado de equilibrio. Como tal, cambiar el régimen de dosificación reduciría el período o el retraso entre las concentraciones plasmáticas máximas de doxilamina y el PLP.

#### **Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención): Formulación NPD-105: 7,5 mg de doxilamina y 7,5 mg de piridoxina en el núcleo de liberación retardada y 2,5 mg de doxilamina y 2,5 mg del piridoxal en el núcleo de liberación inmediata**

En NPD-105, la concentración total de los ingredientes activos se mantiene con relación a la formulación actual del Diclectin®, pero el total de 10 mg de cada ingrediente activo se divide entre el núcleo de liberación inmediata y el núcleo de liberación retardada.

Dado que el intervalo terapéutico de doxilamina está entre 80 y 180 ng/ml, esta formulación permanecería en el intervalo terapéutico estimado. La mejora para alcanzar los niveles terapéuticos para la doxilamina y el PLP no es tan significativa con relación a la formulación NPD-102 (Figuras 11A y 11B). Sin embargo, el uso de la formulación NPD-105 bajo el régimen de dosificación de "dos veces al día" (2 x 10 mg a las 10 p.m. y 2 x 10 mg a las 10 a.m.) mantendría los niveles de doxilamina y el PLP dentro del intervalo terapéutico estimado y alcanzaría este intervalo más rápido en comparación con la formulación NPD-102 (Figuras 11C y 11D). La formulación NPD-105 tomada "dos veces al día" también puede atenuar el efecto alimentario y la acumulación de la dosis observada con la formulación actual del Diclectin®.

#### **Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención): Comparación de las concentraciones plasmáticas de doxilamina y el PLP después de la administración de la formulación del Diclectin® usada actualmente y de una nueva formulación que comprende 10 mg/10 mg de doxilamina/piridoxina (liberación retardada) + 10 mg/10 mg de doxilamina/piridoxal (liberación inmediata)**

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de una formulación de liberación inmediata que contiene la doxilamina y un metabolito de piridoxina (piridoxal) sobre la farmacocinética del piridoxal-5'-fosfato, cuando se administra conjuntamente con el succinato de doxilamina/piridoxina-HCl 10 mg/10 mg de los comprimidos de liberación retardada (Diclectin®), en condiciones de ayuno. Se administraron 2 comprimidos del Diclectin® o una combinación de liberación inmediata (solución oral de 10 mg del succinato de doxilamina + 10 mg del piridoxal-HCl del polvo reconstituido) y retardada a mujeres sanas (n=12) entre 18 y 45 años de edad con un índice de masa corporal entre 19 y 30 kg/m<sup>2</sup> con el estómago vacío. El muestreo de sangre se realizó ampliamente desde 1 hora antes de la administración hasta 24 horas después de la administración. Después de un período de lavado de 21 días, la administración de la dosis y el muestreo de sangre se volvieron a realizar como se indicó anteriormente. La doxilamina y la piridoxina y sus metabolitos se midieron mediante el uso de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, como se describió anteriormente (Nulman y Koren, Can J Clin Pharmacol Vol 16 (3):e400-e406, 2009). Como se muestra en la Figura 12, la administración de una combinación de liberación inmediata (10 mg/10 mg de doxilamina/piridoxal) y retardada (10 mg/10 mg del succinato de doxilamina/piridoxina-HCl) conduce a un aumento más rápido y más alto en los niveles plasmáticos de doxilamina y el PLP, con relación a la administración de la formulación del Diclectin® usada actualmente.

Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente en la presente descripción por medio de modalidades específicas de esta, puede modificarse, sin apartarse de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" se usa como un término abierto, sustancialmente

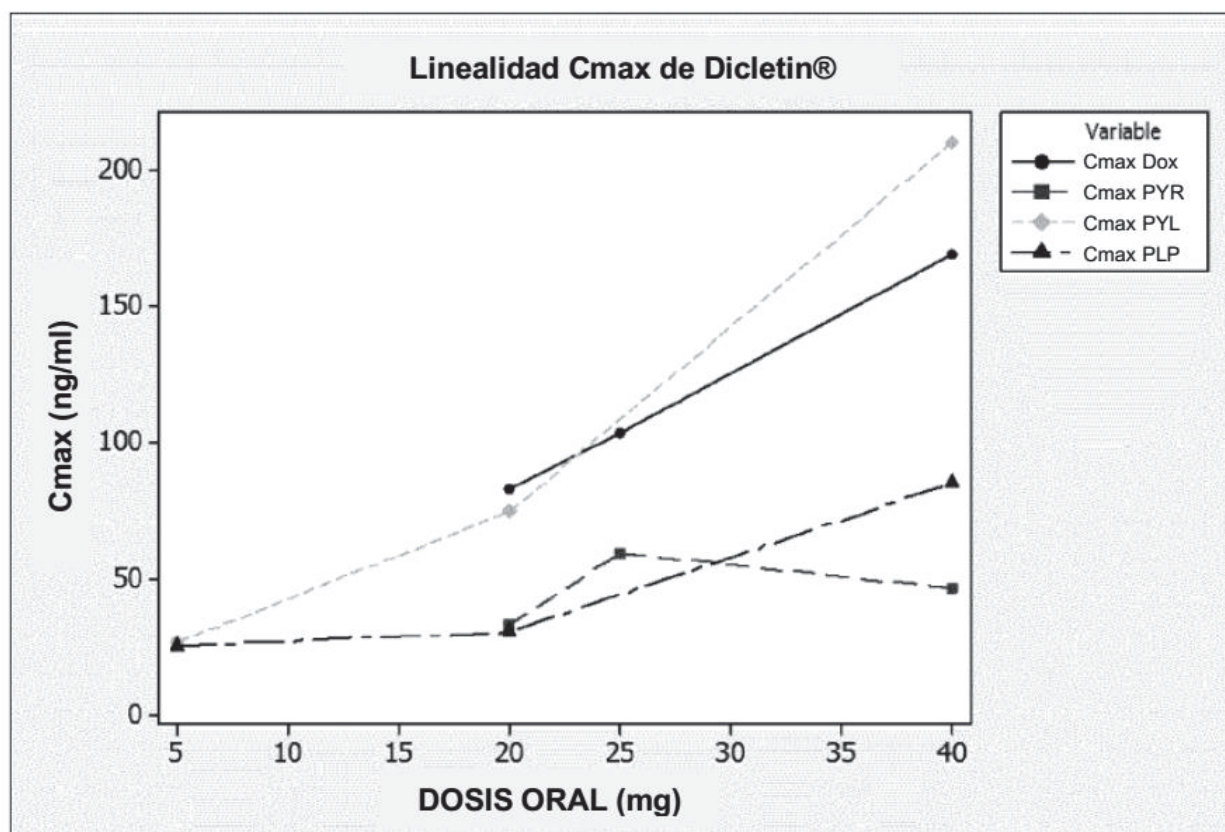


equivalente a la frase "que incluye, pero no se limita a". Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias correspondientes en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de cualquier otra manera.

# REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de liberación dual que comprende de 5 mg a 40 mg de doxilamina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y de 5 mg a 50 mg de piridoxina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, dicha forma de dosificación oral de liberación dual que comprende:  
5 (A) un núcleo que comprende una composición de liberación retardada que comprende:  
(a) doxilamina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y  
(b) piridoxina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y  
10 (B) una capa de liberación retardada que comprende un agente de liberación retardada que rodea dicho núcleo;  
y  
(C) una o más capas que rodean dicha capa de liberación retardada y que comprenden una composición de liberación inmediata que comprende:  
(a) doxilamina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y  
15 (b) piridoxina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;  
en donde dicha composición de liberación inmediata es para efectuar la liberación de (a) doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (b) piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta dentro del estómago, y dicha composición de liberación retardada es para efectuar la liberación de (a) doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, y (b) piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta dentro del intestino, y no hay liberación de dicha composición de liberación retardada en el estómago.  
20
2. La forma de dosificación oral de liberación dual de la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación comprende de 10 mg a 20 mg de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta.
3. La forma de dosificación oral de liberación dual de la reivindicación 2, en donde dicha forma de dosificación comprende 20 mg de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta.  
25
4. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde dicha forma de dosificación comprende de 10 mg a 25 mg de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta.  
30
5. La forma de dosificación oral de liberación dual de la reivindicación 4, en donde dicha forma de dosificación comprende 20 mg de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta.
6. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho agente de liberación retardada comprende un material entérico.  
35
7. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición de liberación inmediata, composición de liberación retardada, o ambas, comprenden además al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.  
40
8. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cantidad de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta comprendida en la composición de liberación inmediata es equivalente a la cantidad de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta comprendida en la composición de liberación retardada.  
45
9. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta comprendida en la composición de liberación inmediata es equivalente a la cantidad de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta comprendida en la composición de liberación retardada.  
50
10. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha sal de doxilamina farmacéuticamente aceptable es el succinato de doxilamina.
11. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha sal de piridoxina farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato de piridoxina.  
55
12. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición de liberación inmediata comprende 10 mg de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta y 10 mg de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, y dicha composición de liberación retardada comprende 10 mg de doxilamina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta y 10 mg de piridoxina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de esta.  
60
13. La formulación de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha formulación de dosificación oral de liberación dual es un comprimido.  
65

14. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos en un mamífero.
  15. La forma de dosificación oral de liberación dual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el alivio de los síntomas de las náuseas y los vómitos del embarazo humano.
- 5

**FIGURA 1**

|                   |       |  | En mujeres<br>en ayunas | En mujeres<br>alimentadas | delta | Dosis única<br>en mujeres | Dosis múltiple<br>en mujeres | delta |
|-------------------|-------|--|-------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|------------------------------|-------|
| <b>Piridoxina</b> |       |  |                         |                           |       |                           |                              |       |
| AUC inf           | ng/mL |  | 40                      | 24                        | -40%  | 43                        | 64                           | +50%  |
| Cmax              | ng/mL |  | 35                      | 14                        | -60%  | 33                        | 46                           | +40%  |
| Tmax              | hr    |  | 2.5                     | 9.25                      | +7h   | 5.5                       | 5.5                          | =     |
| T1/2              | hr    |  | 0.4                     | 0.5                       | =     | 0.5                       | 0.5                          | =     |
| <b>Piridoxal</b>  |       |  |                         |                           |       |                           |                              |       |
| AUC inf           | ng/mL |  | 231                     | 197                       | -15%  | 211                       | 1587                         | +650% |
| Cmax              | ng/mL |  | 85                      | 46                        | -45%  | 74                        | 210                          | +184% |
| Tmax              | hr    |  | 3                       | 10                        | +7h   | 6                         | 6.8                          | =     |
| T1/2              | hr    |  | 2                       | 2                         | =     | 1.3                       | 19                           | +18h  |
| <b>PLP</b>        |       |  |                         |                           |       |                           |                              |       |
| AUC inf           | ng/mL |  | 2415                    | 2839                      | +17%  | 1536                      | 6100                         | +297% |
| Cmax              | ng/mL |  | 30                      | 34                        | =     | 30                        | 85                           | +183% |
| Tmax              | hr    |  | 12                      | 16                        | +4h   | 11.5                      | 6                            | -5h   |
| T1/2              | hr    |  | 82                      | 95                        | +15%  | 37                        | 54                           | 45%   |
| <b>Doxy</b>       |       |  |                         |                           |       |                           |                              |       |
| AUC inf           | ng/mL |  | 1448                    | 1579                      | =     | 1281                      | 3721                         | +190% |
| Cmax              | ng/mL |  | 94.9                    | 75.74                     | -20%  | 83.3                      | 168.6                        | +104% |
| Tmax              | hr    |  | 5                       | 12                        | +7h   | 7.2                       | 7.8                          | =     |
| T1/2              | hr    |  | 12.64                   | 12.48                     | =     | 10.1                      | 11.9                         | =     |

**FIGURA 2**

**Diclectin® en condiciones de alimentación (B) frente a Diclectin® en condiciones de ayuno (A)**

| Doxilamina                        | $AUC_{0-t}$        | $AUC_{0-inf}^*$     | $C_{max}$         |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Relación <sup>1</sup>             | 102.86%            | 108.81%             | 79.61%            |
| C.I. Geométrico 90 % <sup>2</sup> | 96.92 % a 109.15 % | 104.33 % a 113.49 % | 74.73 % a 84.81 % |
| CV Intra-Sujeto                   | 16.24 %            | 10.57 %             | 17.31 %           |

<sup>1</sup> Calculado mediante el uso de la media de mínimos cuadrados de acuerdo con la fórmula:  $e^{(Diclectin® \text{ en condiciones de alimentación (B)} - Diclectin® \text{ en condiciones de ayuno (A)}) \times 100}$

<sup>2</sup> Intervalo de confianza geométrico del 90 % mediante el uso de los datos ln-transformados

\* Para este parámetro, N = 37

**FIGURA 3A**



**Diclectin® en condiciones de alimentación (B) frente a Diclectin® en condiciones de ayuno (A)**

| Piridoxina                        | AUC <sub>0-t</sub><br>N = 33 | AUC <sub>0-inf</sub><br>N = 12 | C <sub>max</sub><br>N = 33 |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Relación <sup>1</sup>             | 44.62%                       | 61.45%                         | 32.39%                     |
| C.I. Geométrico 90 % <sup>2</sup> | 31.26 % a 63.68 %            | 40.31 % a 93.67 %              | 22.79 % a 46.03 %          |
| CV Intra-Sujeto                   | 102.22 %                     | 58.03 %                        | 100.52 %                   |

<sup>1</sup> Calculado mediante el uso de la media de mínimos cuadrados de acuerdo con la fórmula:  $e^{(\text{Diclectin® en condiciones de alimentación (B)} - \text{Diclectin® en condiciones de ayuno (A)}) \times 100}$

<sup>2</sup> Intervalo de confianza geométrico del 90 % mediante el uso de los datos ln-transformados

**FIGURA 3B**

|      | AUC 0-24 (ng/ml) después<br>de 20 mg día 1 | AUC 0-24 (ng/ml) después<br>de 20 mg día 18 | Índice de acumulación AI<br>AUC 0-24 día 18 /<br>AUC 0-24 día 1 |
|------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Doxy | 911.4                                      | 2531.5                                      | 2.76                                                            |
| PYR  | 40.7                                       | 62.7                                        | 1.59                                                            |
| PYL  | 195.1                                      | 1147.2                                      | 3.09                                                            |
| PLP  | 442                                        | 1725                                        | 3.98                                                            |
| PYM  | 0.57                                       | 1.79                                        | 3.16                                                            |
| PMP  | 3.504                                      | 17.08                                       | 4.88                                                            |

**FIGURA 4**

Doxilamina

|               | sujeto     | dosis | tratamiento    | AUCt<br>(ng/mL) | AUCt<br>%CV intra<br>estudio | Cmax<br>(ng/mL) | Cmax<br>%CV intra<br>estudio | Tmax<br>(hr) | Tmax<br>%CV intra<br>estudio | T1/2 (hr) | T1/2<br>%CV intra<br>estudio |
|---------------|------------|-------|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------|------------------------------|-----------|------------------------------|
|               | 18 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 1678.19         | 32.7                         | 90.4            | 14.5                         | 6.1          | 29.0                         | 11.8      | 28.9                         |
|               | 24 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 1519.79         | 8.5                          | 85.9            | 20.6                         | 5.3          | 29.5                         | 11.7      | 19.9                         |
|               | 42 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 1407.20         | 23.9                         | 94.9            | 19.4                         | 5.1          | 66.1                         | 12.6      | 27.2                         |
|               | 18 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 911.40          | 22.6                         | 83.3            | 24.8                         | 7.2          | 25.9                         | 10.1      | 20.8                         |
|               | 24 mujeres | 20mg  | alimentadas    | 1567.23         | 23.4                         | 82.0            | 18.9                         | 10.6         | 17.0                         | 12.0      | 15.9                         |
|               | 42 mujeres | 20mg  | alimentadas    | 1488.03         | 31.1                         | 75.7            | 21.9                         | 14.9         | 49.2                         | 12.5      | 23.1                         |
|               | 18 mujeres | 40mg  | dosis múltiple | 3661.27         | 34.9                         | 168.6           | 22.8                         | 7.8          | 20.7                         | 11.9      | 28.0                         |
| % CV promedio |            |       |                | 25.3            |                              | 20.4            |                              | 33.9         |                              |           | 23.4                         |

Piridoxina

|               | sujeto     | dosis | tratamiento    | AUCt<br>(ng/mL) | AUCt<br>%CV intra<br>estudio | Cmax<br>(ng/mL) | Cmax<br>%CV intra<br>estudio | Tmax<br>(hr) | Tmax<br>%CV intra<br>estudio | T1/2 (hr) | T1/2<br>%CV intra<br>estudio |
|---------------|------------|-------|----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------|------------------------------|-----------|------------------------------|
|               | 18 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 39.34           | 42.0                         | 32.4            | 46.1                         | 5.7          | 26.7                         | 0.5       | 47.4                         |
|               | 24 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 33.75           | 40.6                         | 35.5            | 61.0                         | 2.5          | 37.7                         | 0.4       | 42.3                         |
|               | 42 mujeres | 20mg  | en ayunas      |                 |                              | 55.1            | 36.8                         | 2.7          | 40.2                         |           |                              |
|               | 18 mujeres | 20mg  | en ayunas      | 51.41           | 45.2                         | 50.7            | 61.1                         | 3.8          | 31.4                         | 0.3       | 44.5                         |
|               | 24 mujeres | 20mg  | alimentadas    |                 |                              | 24.0            | 58.3                         | 7.7          | 22.5                         |           |                              |
|               | 42 mujeres | 20mg  | alimentadas    |                 |                              |                 |                              |              |                              |           |                              |
|               | 18 mujeres | 40mg  | dosis múltiple | 59.53           | 57.2                         | 46.1            | 61.5                         | 5.6          | 22.2                         | 0.5       | 30.0                         |
| % CV promedio |            |       |                | 46.2            |                              | 54.1            |                              | 30.1         |                              |           | 41.1                         |

FIGURA 5

Modelo del nivel PK después de una dosis oral única de 20 mg

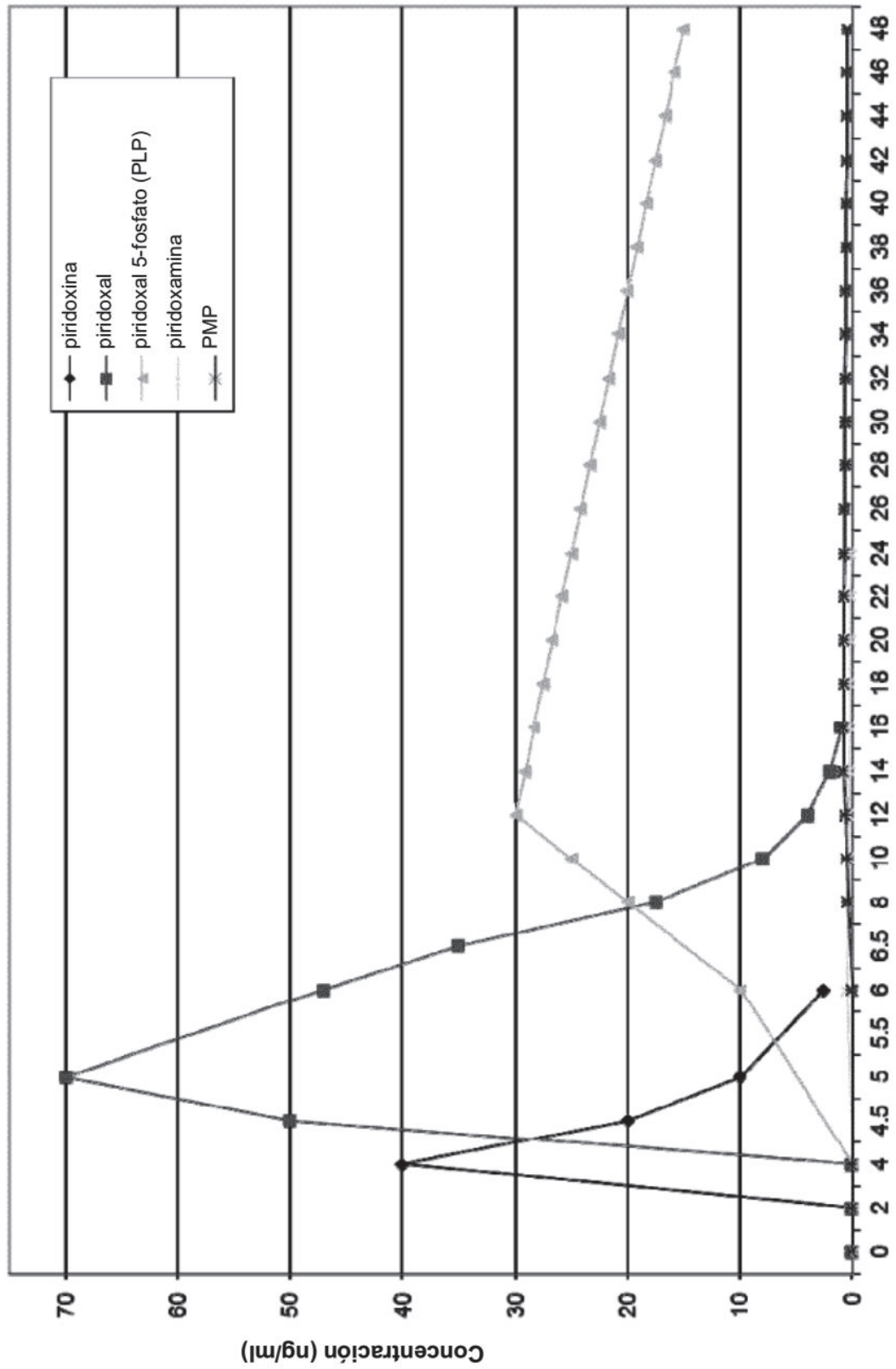
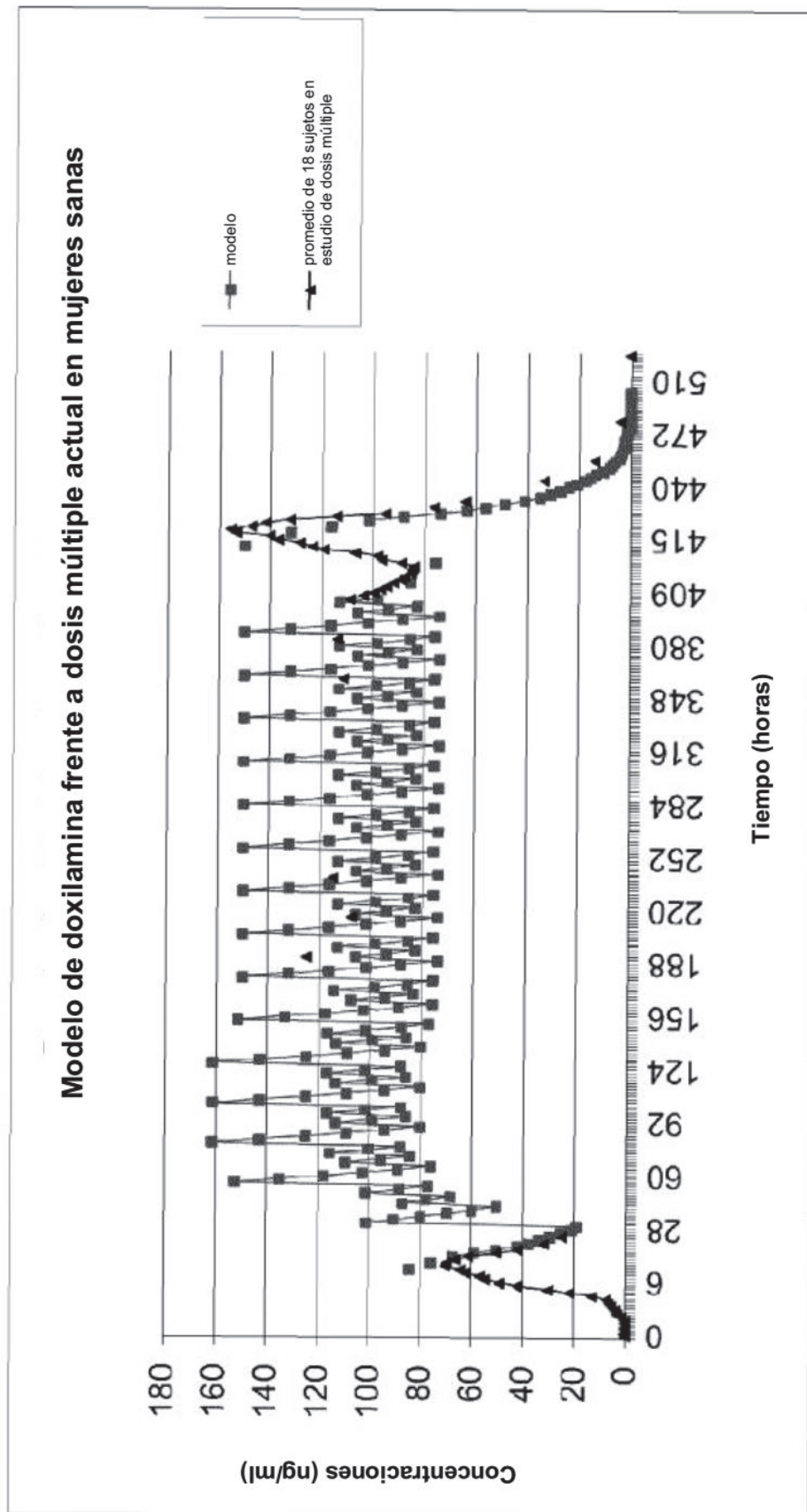
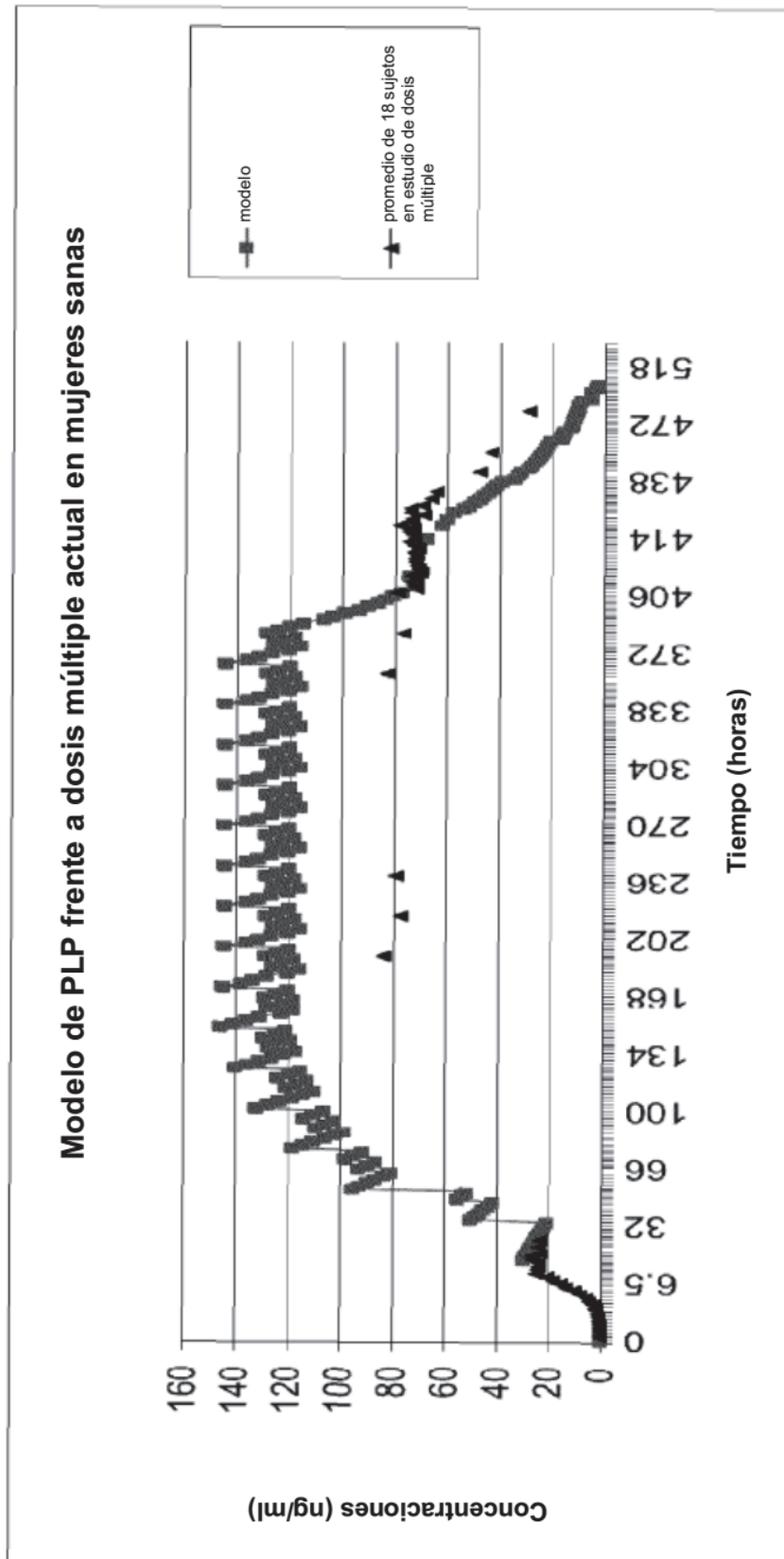


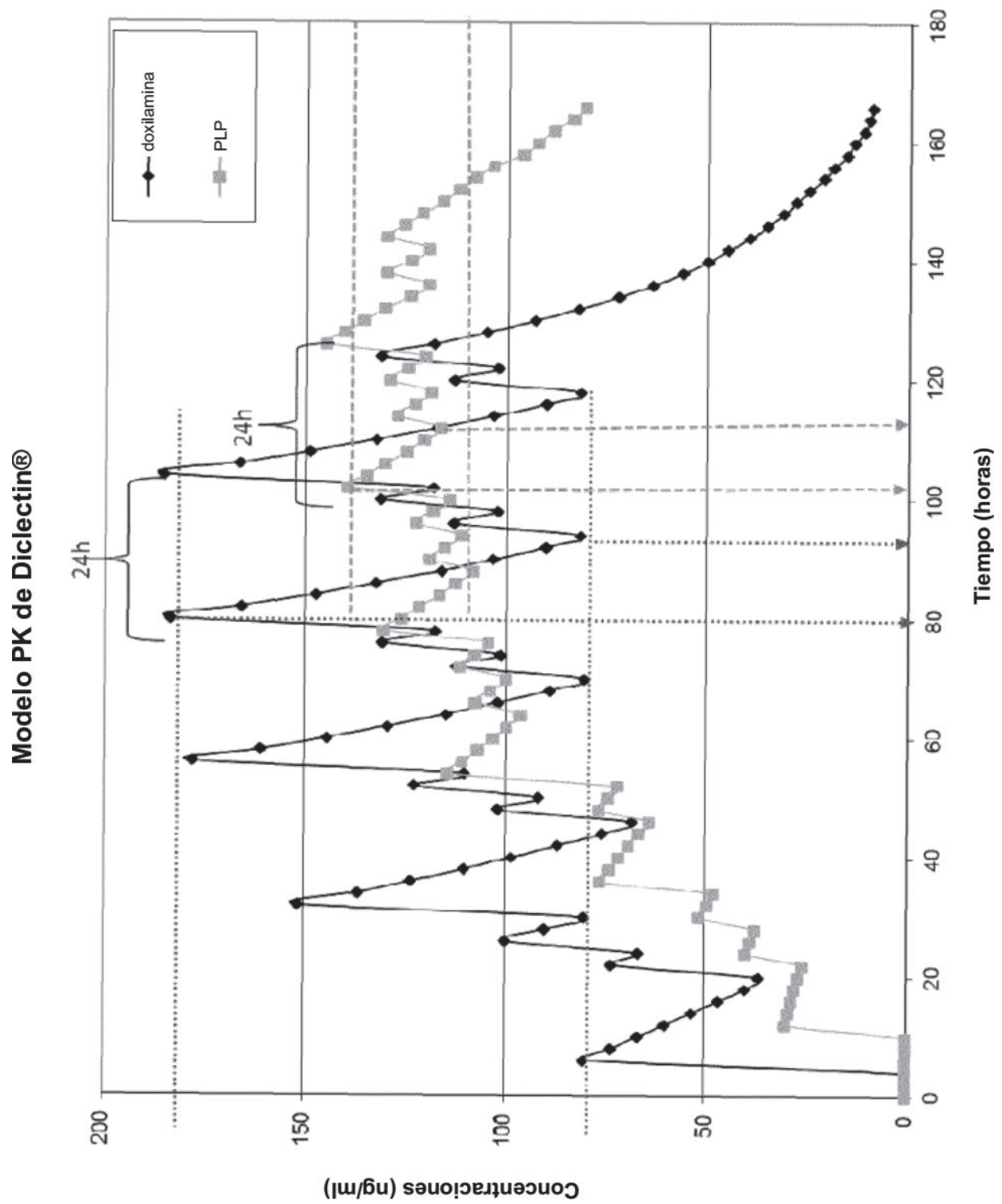
FIGURA 6



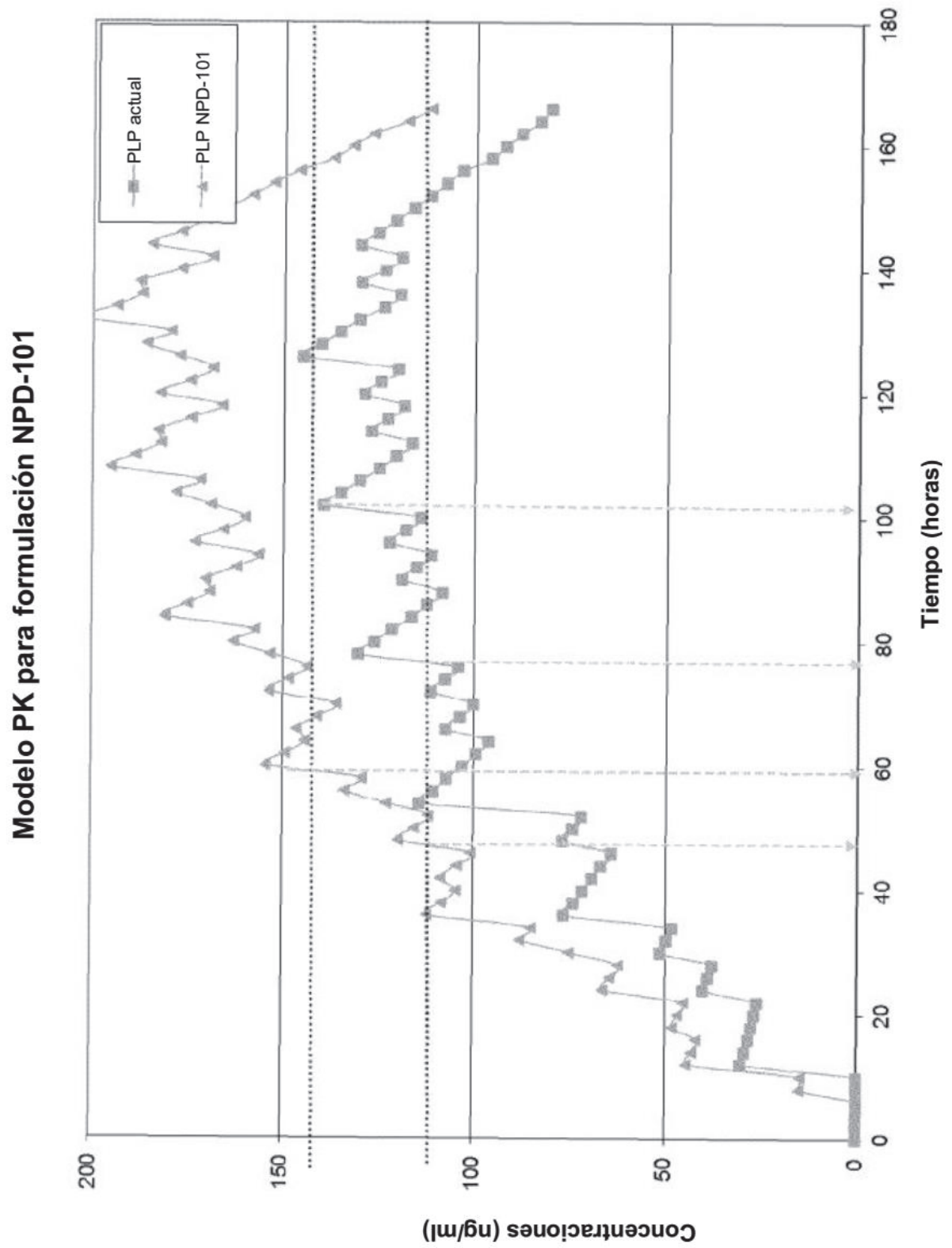


**FIGURA 7B**





**FIGURA 7C**



**FIGURA 8**

Modelo PK de doxilamina para formulación NPD-102

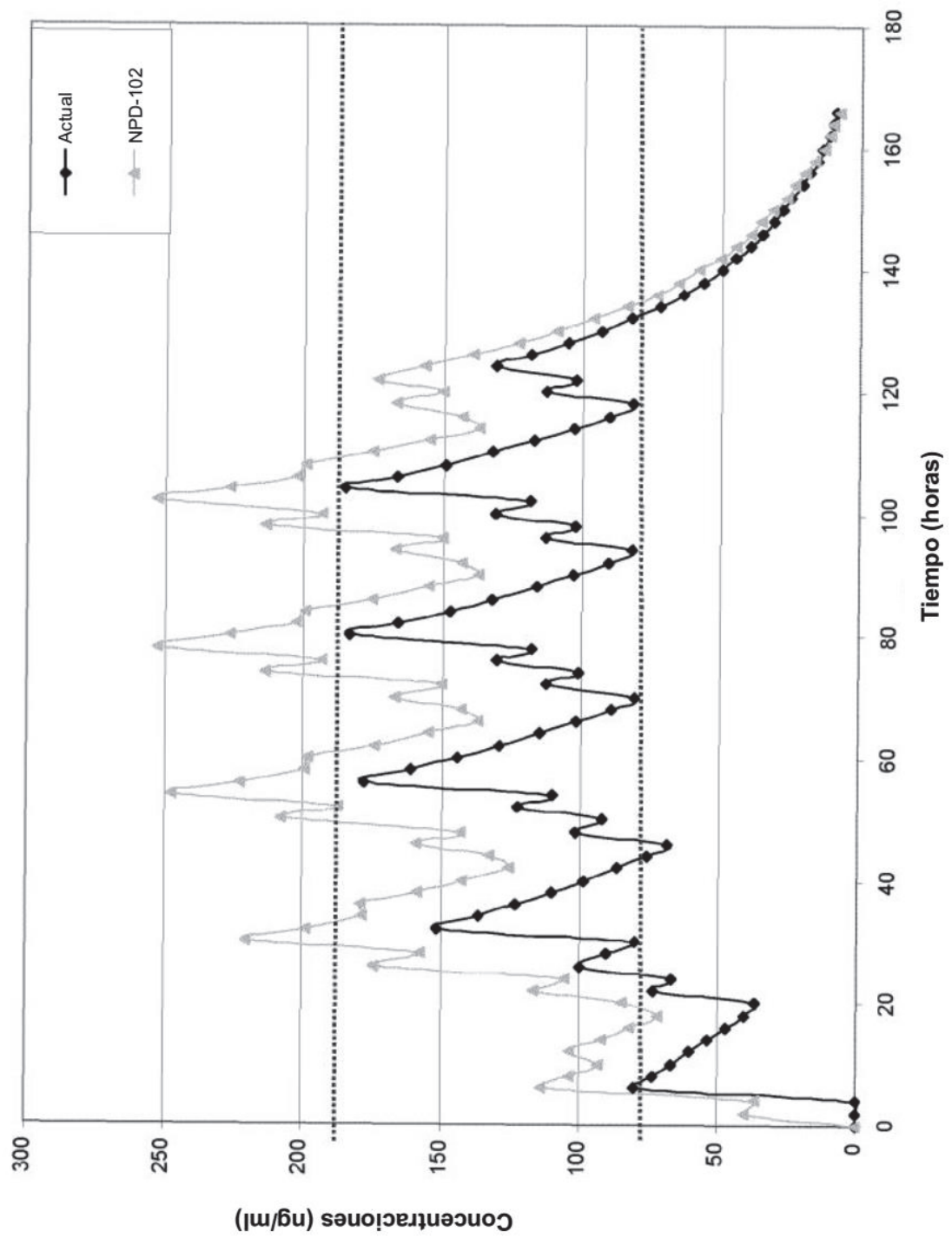


FIGURA 9

Modelo PK de doxilamina para formulación NPD-102

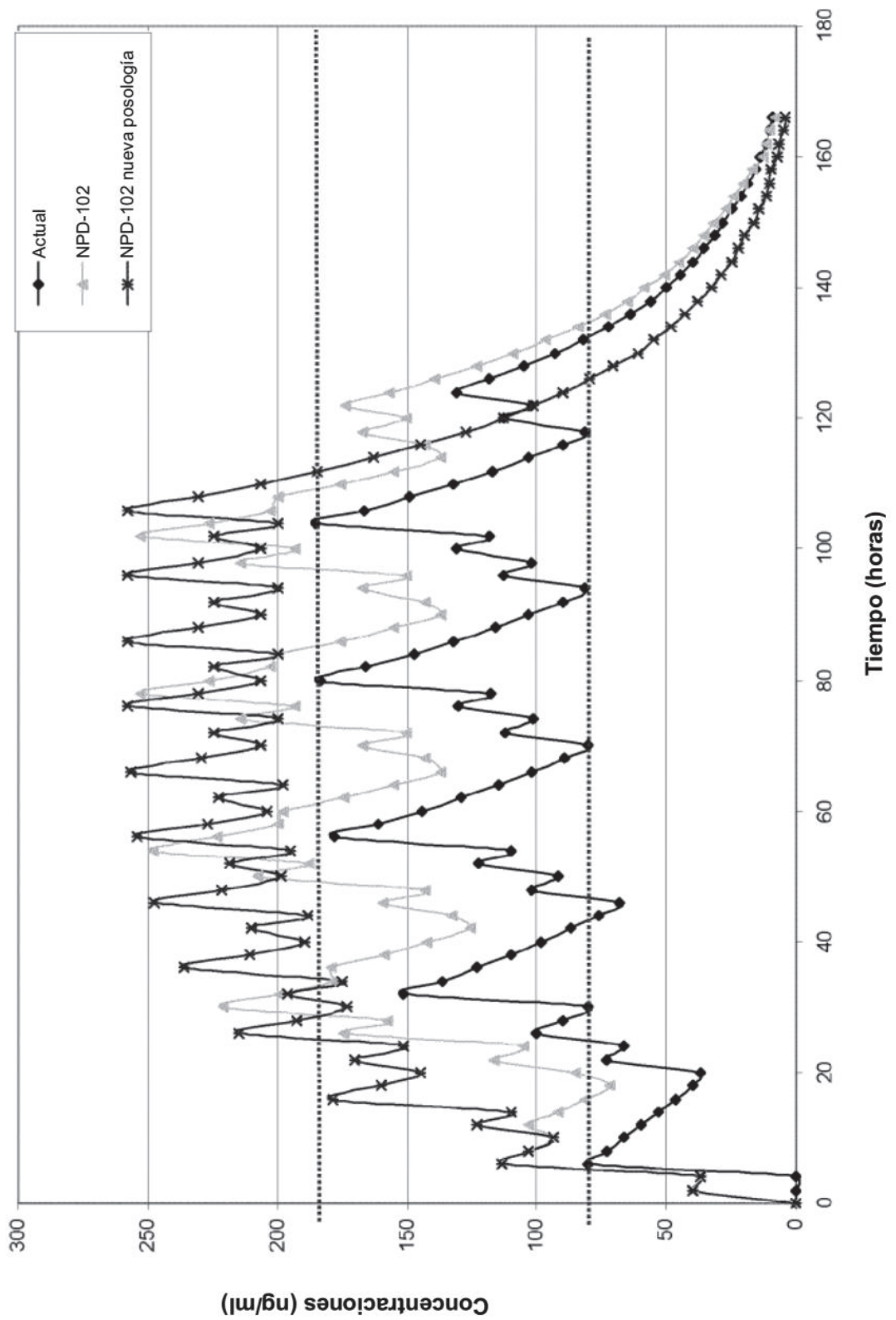


FIGURA 10A

Modelo PK para formulación NPD-102

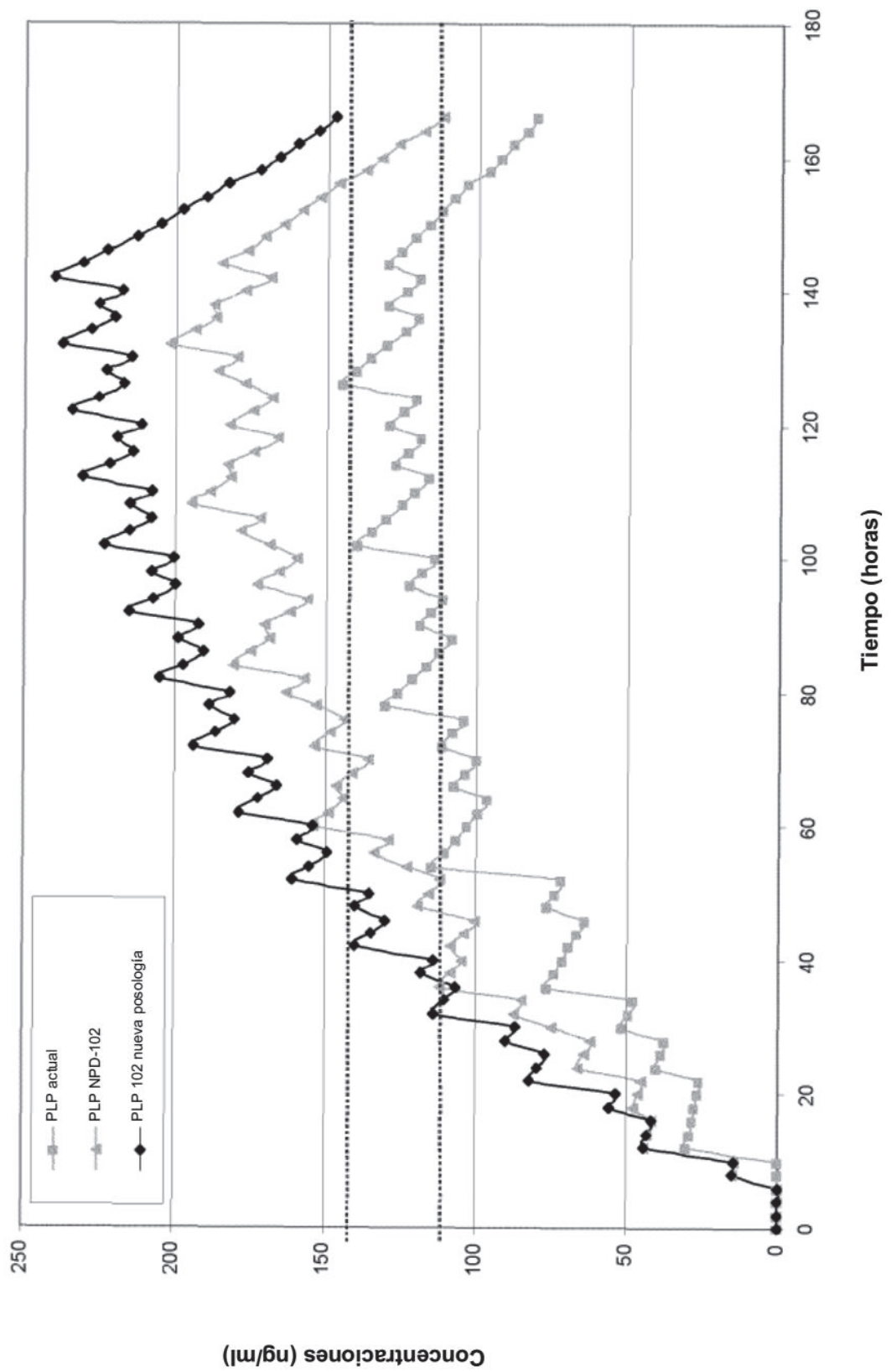


FIGURA 10B



Modelo PK de doxilamina para formulación NPD-102 y 105

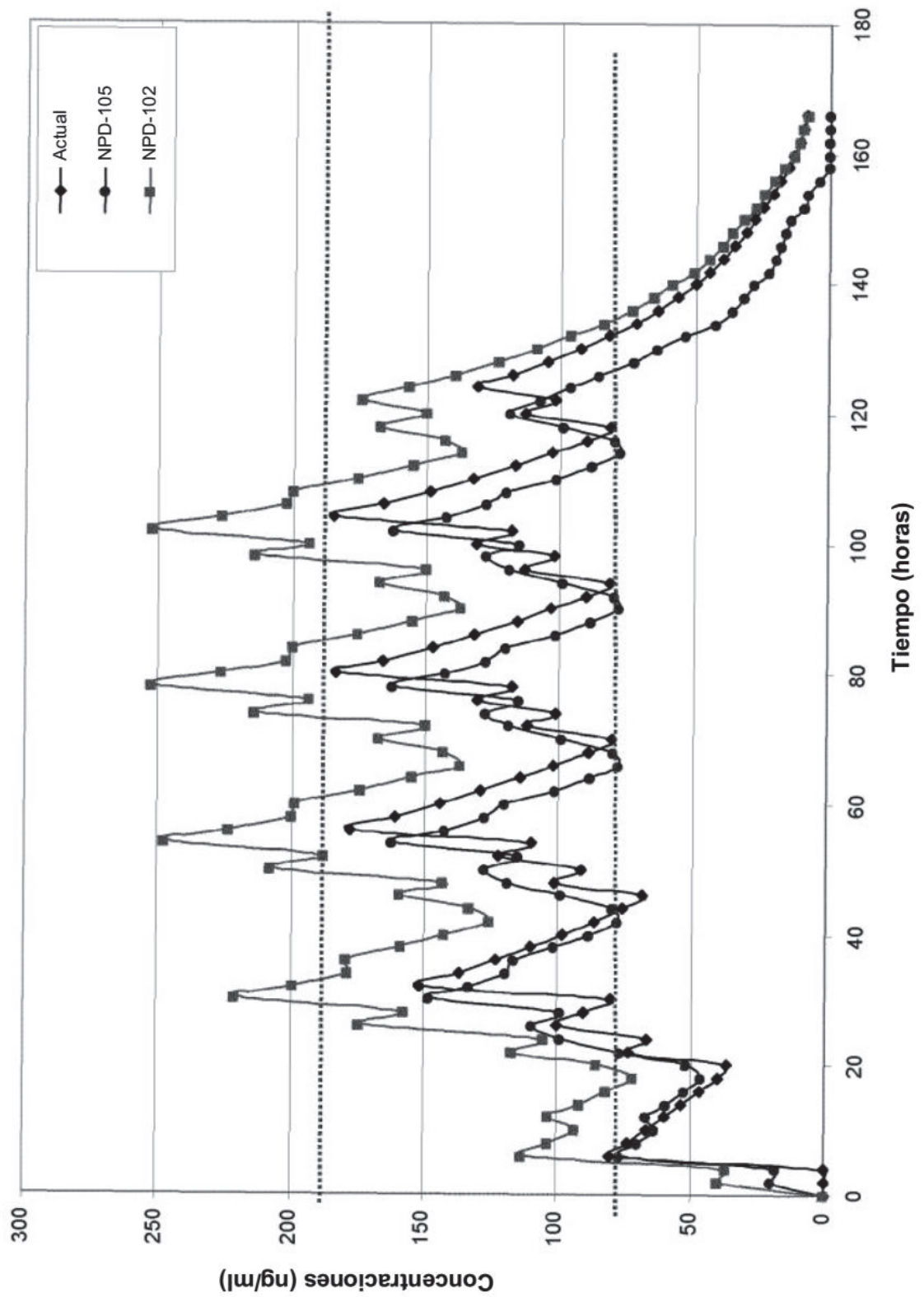


FIGURA 11A

Modelo PK de PLP para formulación NPD-102 y 105

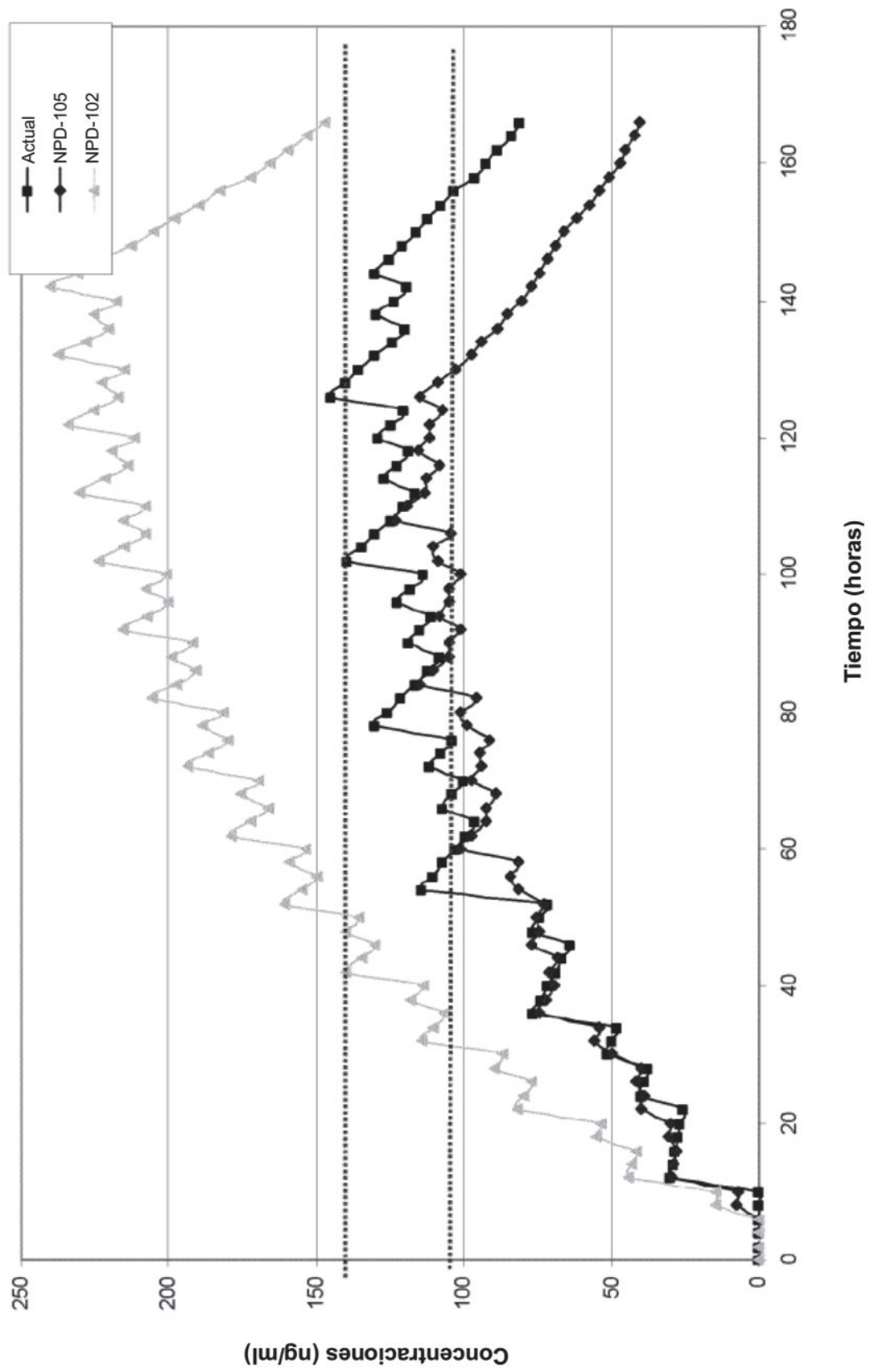


FIGURA 11B

Modelo PK de doxilamina para formulación NPD-105

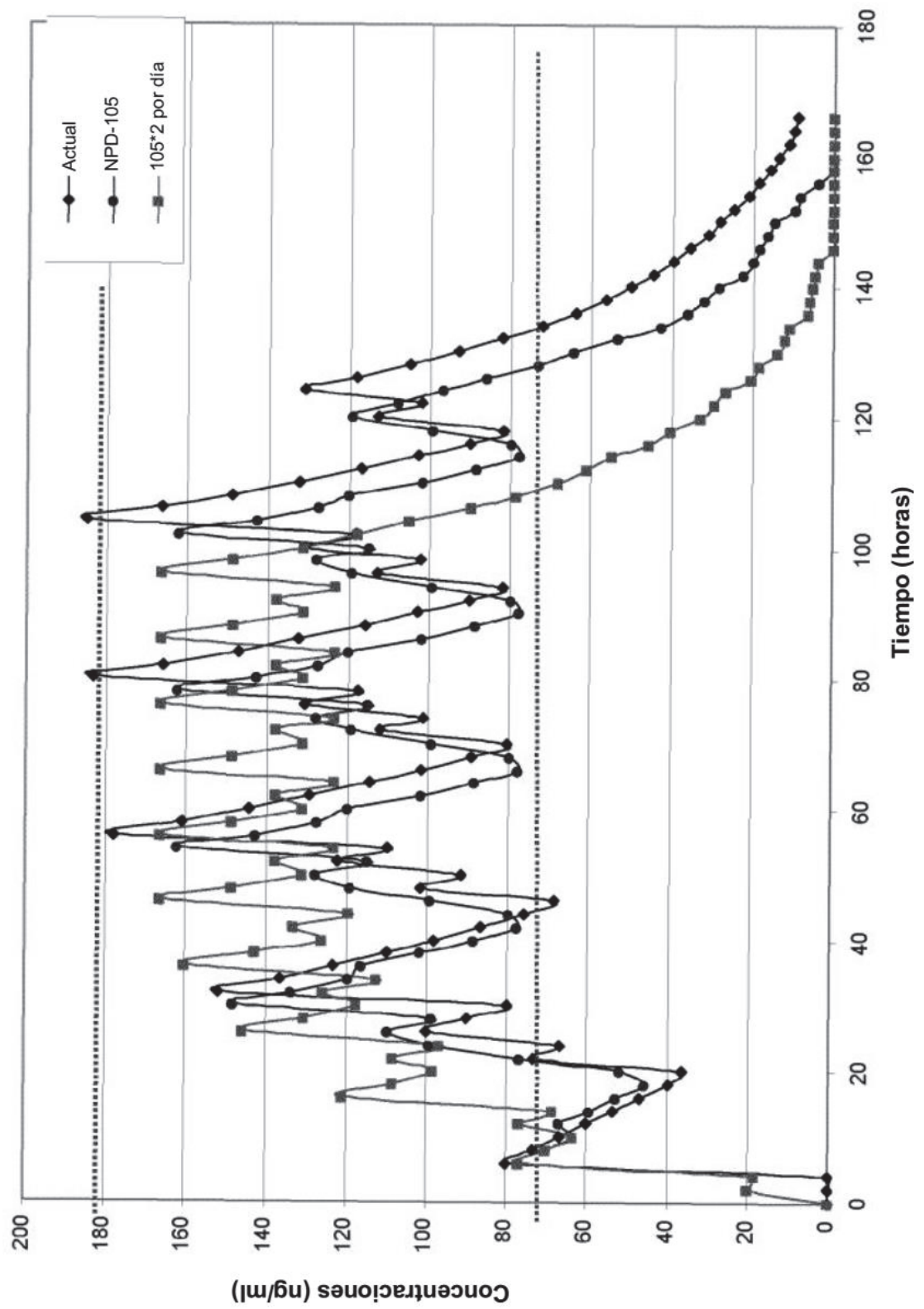


FIGURA 11C

Modelo PK de PLP para formulación NPD-105

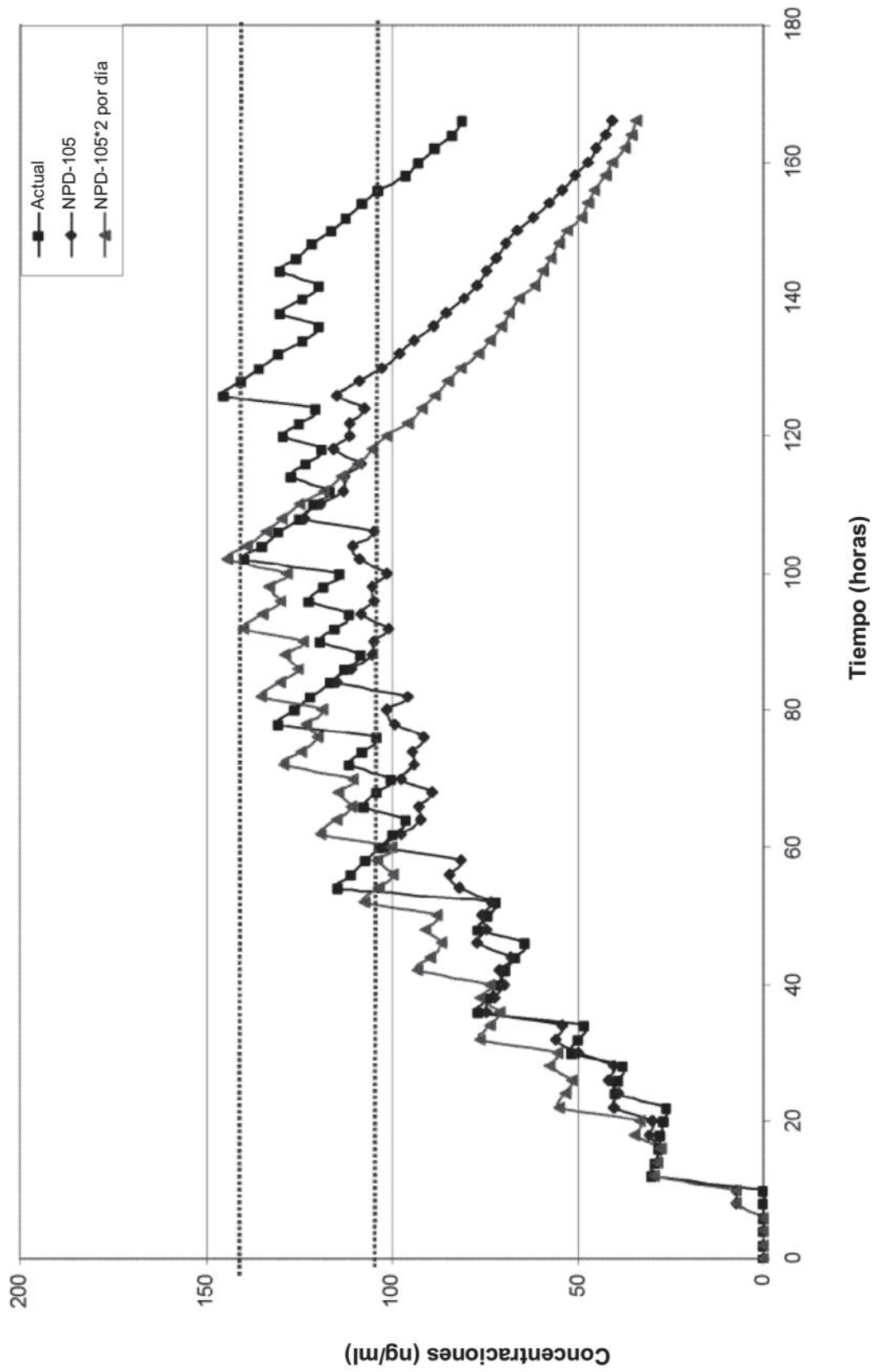
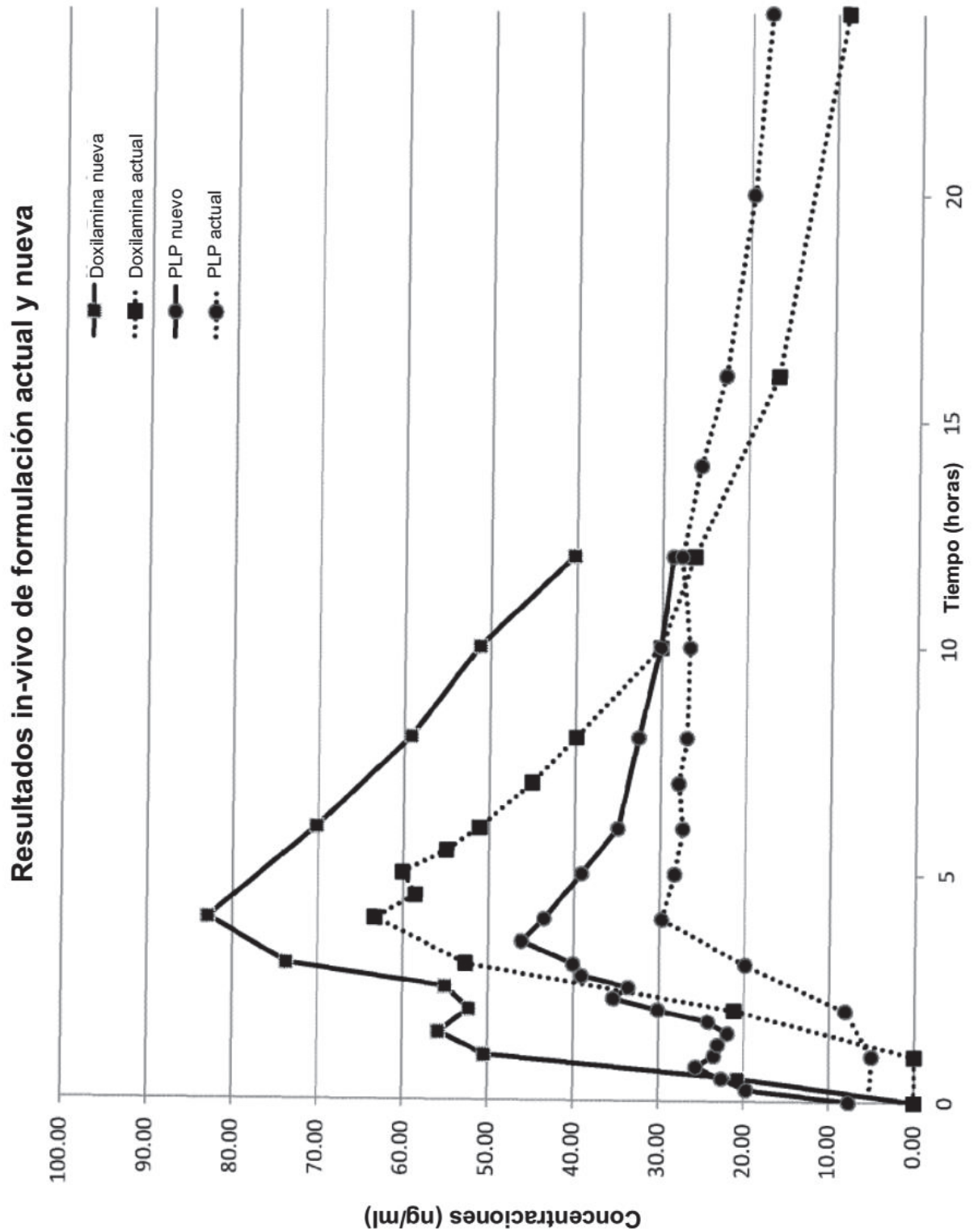


FIGURA 11D



**FIGURA 12**