



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 797**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/52** (2006.01)  
**A61K 31/4458** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99956822 .3**  
96 Fecha de presentación : **01.11.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1126826**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2001**

54 Título: **Composición de metilfenidato de liberación modificada multiparticulada.**

30 Prioridad: **02.11.1998 US 106726 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

73 Titular/es: **Elan Pharma International Limited  
Monksland  
Athlone, County Westmeath, IE**

72 Inventor/es: **Devane, John, G.;**  
**Fanning, Niall, M., M.;**  
**Stark, Paul y**  
**Gurvinder, Singh Rekhi**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 797 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**

Composición de metilfenidato de liberación modificada multiparticulada.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición de liberación modificada multiparticulada. En particular la presente invención se refiere a una composición de liberación modificada multiparticulada que en operación suministra un ingrediente activo de una manera pulsátil (intermitente). La presente invención se refiere además a formas de dosificación oral sólidas que contienen una composición de liberación controlada multiparticulada tal.

**Descripción de la técnica anterior**

El perfil de plasma asociado con la administración de un compuesto fármaco se puede describir como un “perfil pulsátil” en el que se observan pulsos de concentraciones elevadas de ingrediente activo, intercalados con zonas de baja concentración. Un perfil pulsátil que contiene dos máximos se puede describir como “bimodal”. De manera similar, una composición o una forma de dosificación que produce dicho perfil a la administración se puede decir que exhibe una “liberación pulsátil” del ingrediente activo.

Los regímenes de dosificación frecuentes convencionales en los que se administra una forma de dosificación de liberación inmediata (IR) a intervalos periódicos típicamente da lugar a un perfil de plasma pulsátil. En este caso, se observa un máximo en la concentración de fármaco en plasma después de la administración de cada dosis IR con zonas (regiones de baja concentración de fármaco) que se desarrollan entre momentos de tiempo de su administración consecutivos. Dichos regímenes de dosificación (y sus perfiles de plasma pulsátil que se obtiene) tienen efectos farmacológicos y terapéuticos particulares asociados con los mismos. Por ejemplo, el período de arrastre proporcionado por la caída de la concentración en plasma del ingrediente activo entre máximos se ha pensado que constituye un factor que contribuye a la reducción o la prevención de la tolerancia del paciente a diversos tipos de fármacos.

Muchas de las formulaciones de fármacos de liberación controlada se dirigen a la producción de una liberación de orden cero del compuesto fármaco. En verdad, a menudo un objeto específico de estas formulaciones es minimizar la variación entre el máximo y la zona de baja concentración en los niveles en plasma del fármaco asociados con los regímenes de dosificación frecuentes convencionales. Sin embargo, algunos de los efectos terapéuticos y farmacológicos intrínsecos en un sistema pulsátil se pueden eliminar o disminuir como consecuencia de los niveles en plasma constantes o casi constantes conseguidos mediante los sistemas de suministro de fármaco de liberación de orden cero. Así, es deseable una composición o formulación de liberación modificada que sustancialmente repite de forma mimética la liberación de los regímenes de dosificación IR frecuentes, mientras que reduce la necesidad de una dosificación frecuente.

Un ejemplo típico de un fármaco que puede producir tolerancia en los pacientes es el fenidato de metilo. El fenidato de metilo, o el éster metílico del ácido  $\alpha$ -fenil-2-piperidin acético, es un estimulante que afecta a los sistemas nerviosos central y respiratorio y que se usa principalmente en el tratamiento del trastorno del déficit de atención. Después de la absorción desde el tracto gastrointestinal (GIT), los efectos del fármaco persisten durante 3-6 horas después de su administración por vía oral de comprimidos IR convencionales o hasta aproximadamente 8 horas después de la administración por vía oral de formulaciones de liberación prolongada. La dosis total está típicamente en el intervalo de 5-30 mg por día, aumentando en casos excepcionales a 60 mg/día. Bajo los regímenes de dosificación convencionales, el fenidato de metilo se suministra dos veces al día, típicamente con una dosis suministrada antes del desayuno y una segunda dosis suministrada antes de la comida. La última dosis diaria se suministra preferiblemente varias horas antes de retirarse a dormir. Los efectos adversos asociados con el tratamiento con fenidato de metilo incluyen insomnio y el desarrollo de la tolerancia del paciente.

El Documento WO 98/14168 (de Alza Corp.) muestra una forma de dosificación y un método de administración del fenidato de metilo en un régimen sostenido y constantemente ascendente. La forma de dosificación descrita comprende una pluralidad de perlas que comprenden una matriz de hidrogel con cantidades crecientes del ingrediente activo dentro de la misma, revestida con cantidades variables de un material que controla la velocidad de liberación. Las combinaciones apropiadas de las dosis de ingrediente activo y el número y espesor de las capas de revestimiento se pueden seleccionar para proporcionar un perfil de liberación creciente en el cual la concentración en plasma del ingrediente activo se incrementa continuamente a lo largo de un período de tiempo dado. En contraste con la presente invención, un objeto del Documento WO 98/14168 es proporcionar una forma de dosificación para evitar específicamente los niveles irregulares en sangre (caracterizados por máximos y zonas de baja concentración) asociados con los tratamientos convencionales que usan formulaciones de dosificación de liberación inmediata.

El Documento WO 97/03672 (de Chiroscience Ltd.) describe que el fenidato de metilo exhibe un efecto terapéutico cuando se administra en la forma de una mezcla racémica o en la forma de un único isómero (tal como el RR d-treo enantiómero). Además, el Documento 97/03672 (de Chiroscience Ltd.) describe una formulación de liberación sostenida que contiene dtmp. Esta descripción muestra el uso de una composición que comprende un revestimiento a través del cual pasa el dtmp con el fin de obtener una liberación sostenida y alcanzar niveles en suero (del ingrediente activo) de al menos un 50% de  $C_{max}$  a lo largo de un período de al menos 8 horas. Así, esta formulación no suministra el ingrediente activo de una manera pulsátil.

## ES 2 313 797 T3

Shah y colaboradores, *J. Cont. Rel.* (1989) 9:169-175 describe que ciertos tipos de éteres de hidroxipropil celulosa comprimidos en una forma de dosificación sólida con un agente terapéutico puede proporcionar un perfil de liberación bimodal. Sin embargo, se advirtió que mientras los polímeros de un suministrador producían un perfil bimodal, el mismo polímero con casi idénticas especificaciones del producto obtenido de una fuente diferente proporcionaba perfiles de liberación que no eran bimodales.

Giunchedi y colaboradores, *Int. J. Pharm* (1991) 77:177-181 describe el uso de una formulación de unidad múltiple de matriz hidrofílica para la liberación pulsada del cetoprofeno. Giunchedi y colaboradores muestran que el cetoprofeno se elimina rápidamente de la sangre después de la dosificación (período de semi-descomposición en plasma de 1-3 horas) y que pulsos consecutivos de fármaco pueden ser más beneficiosos que la liberación constante para algunos tratamientos. La formulación de unidad múltiple descrita comprende cuatro comprimidos de matriz hidrofílica idénticas colocadas en una cápsula de gelatina. Aunque los estudios *in vivo* muestran dos máximos en el perfil plasmático no está bien definido el período de arrastre y la variación entre los niveles en plasma máximo y en zonas de baja concentración es pequeña.

Conte y colaboradores., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, (1989) 15:2583-2596 y el Documento EP 0 274 734 (de Pharmidea Srl) muestran el uso de un comprimido de tres capas para el suministro de ibuprofeno en pulsos consecutivos. El comprimido de tres capas está constituido de una primera capa que contiene el ingrediente activo, una capa barrera (la segunda capa) de un material semipermeable que está interpuesto entre la primera capa y una tercera capa que contiene una cantidad adicional de ingrediente activo. La capa barrera y la tercera capa están alojadas en una carcasa impermeable. La primera capa se disuelve en contacto con un fluido disolvente mientras que la tercera capa sólo está disponible después de la disolución o rotura de la capa barrera. En dicho comprimido la primera parte del ingrediente activo debe ser liberada instantáneamente. Este método requiere también la provisión de una capa semipermeable entre la primera y tercera capas con el fin de controlar las velocidades relativas de suministro de las dos partes del ingrediente activo. Adicionalmente, la rotura de la capa semipermeable da lugar a una descarga incontrolada de la segunda parte del ingrediente activo lo cual puede no ser deseable.

El Documento US 5.156.777 (de E. R. Squibb & Sons Inc.) describe una formulación que comprende captopril dentro de un núcleo estable al pH revestido de liberación entérica o retardada combinado con captopril adicional que está disponible para su liberación inmediata después de su administración. Con el fin de formar el núcleo estable al pH, se usan agentes de quelación tales como el edetato de sodio o agentes tensioactivos tales como el polisorbato 80 bien solos o en combinación con un agente tampón. Las composiciones tienen una cantidad de captopril disponible para su inmediata liberación después de su administración por vía oral y una cantidad adicional de captopril estabilizado con el pH disponible para su liberación en el colon.

Los Documentos US 4.728.512, US 4.794.001 y US 4.904.476 (de American Home Products Corp.) se refieren a preparaciones que proporcionan tres liberaciones diferenciadas. La preparación contiene tres grupos de esferoides que contienen una sustancia medicinal activa: el primer grupo de esferoides está sin revestir y se desintegra rápidamente después de su ingestión para liberar una dosis inicial de sustancia medicinal; el segundo grupo de esferoides está revestido con un revestimiento sensible al pH para proporcionar una segunda dosis; y el tercer grupo de esferoides está revestido con un revestimiento independiente del pH para proporcionar la tercera dosis. La preparación se diseña para proporcionar una liberación repetida de sustancias medicinales que se metabolizan ampliamente presistémicamente o que tienen periodos de semidescomposición con una eliminación relativamente corta.

La Patente de EE.UU. N° 5.837.284 (de Mehta y colaboradores) describe una forma de dosificación del fenidato de metilo que tiene partículas de liberación inmediata y de liberación retardada. La liberación retardada se proporciona mediante el uso de polímeros de metacrilato de amonio independientes del pH combinados con ciertas cargas.

De acuerdo con esto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada que contiene fenidato de metilo la cual en operación produce un perfil en plasma sustancialmente similar al perfil en plasma producido mediante la administración de dos o más formas de dosificación IR proporcionadas secuencialmente.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada la cual en operación suministra fenidato de metilo de una manera pulsátil.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada la cual sustancialmente repite de forma mimética los efectos farmacológicos y terapéuticos producidos mediante la administración de dos o más formas de dosificación IR proporcionadas secuencialmente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada la cual sustancialmente reduce o elimina el desarrollo de la tolerancia del paciente al fenidato de metilo de la composición.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada en la cual una primera parte del fenidato de metilo se libera inmediatamente después de su administración y una segunda parte del fenidato de metilo se libera rápidamente después de un período de retraso inicial de una manera bimodal.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición de liberación modificada multiparticulada capaz de liberar el fenidato de metilo de una manera bimodal o multi-modal en la cual una primera parte del fenidato de metilo se libera bien inmediatamente o después de un tiempo de retraso para proporcionar un pulso de liberación del fármaco y una o más partes del fenidato de metilo se liberan cada una después de un período de desfase respectivo para proporcionar pulsos adicionales de liberación del fármaco.

Otro objeto de la invención es proporcionar formas de dosificación por vía oral sólidas que comprenden una composición de liberación modificada multiparticulada de la presente invención.

Otro objeto de la invención incluye la provisión de una forma de dosificación diaria de una sola vez de fenidato de metilo la cual, en operación, produce un perfil de plasma sustancialmente similar al perfil de plasma producido por la administración de dos formas de dosificación de liberación inmediata proporcionadas secuencialmente y un uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del déficit de atención basado en la administración de dicha forma de dosificación.

15

### Breve descripción de la invención

Los objetos anteriores se obtienen mediante una composición de liberación modificada multiparticulada que tiene un primer componente que comprende una primera población de partículas que contienen fenidato de metilo y un segundo componente que comprende una segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo. Las partículas que contienen fenidato de metilo del segundo componente están revestidas con un revestimiento de liberación modificada. Alternativamente o adicionalmente, la segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo comprende además un material matriz de liberación modificada. Después de la administración por vía oral, la composición en operación suministra el fenidato de metilo de una manera pulsátil.

En una realización preferida de una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la invención el primer componente es un componente de liberación inmediata.

El revestimiento de liberación modificada aplicado a la segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo da lugar a un período de desfase entre la liberación de fenidato de metilo de la primera población de partículas que contienen fenidato de metilo y la liberación de fenidato de metilo de la segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo. Similarmente, la presencia de un material matriz de liberación modificada en la segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo da lugar a un período de desfase entre la liberación de fenidato de metilo de la primera población de partículas que contienen fenidato de metilo y la liberación de fenidato de metilo de la segunda población de partículas que contienen fenidato de metilo. La duración del período de desfase se puede variar mediante alteración de la composición y/o la cantidad del revestimiento de liberación modificada y/o la alteración de la composición y/o la cantidad de material matriz de liberación modificada utilizada. Así, la duración del período de desfase se puede diseñar para repetir de manera mimética un perfil de plasma deseado.

Debido a que el perfil de plasma producido por la composición de liberación modificada multiparticulada tras su administración es sustancialmente similar al perfil de plasma producido mediante la administración de dos o más formas de dosificación IR proporcionadas secuencialmente, la composición de liberación modificada multiparticulada de la presente invención es particularmente útil para la administración de fenidato de metilo para el cual la tolerancia del paciente puede ser problemática. Esta composición de liberación modificada multiparticulada es por lo tanto ventajosa para reducir o minimizar el desarrollo de la tolerancia del paciente al fenidato de metilo en la composición.

La composición en operación suministra el fenidato de metilo en una manera bimodal o pulsada. Dicha composición en operación produce un perfil de plasma que sustancialmente repite de forma mimética el obtenido por la administración secuencial de dos dosis IR como, por ejemplo, en un régimen de tratamiento típico con fenidato de metilo.

La presente invención proporciona también formas de dosificación por vía oral sólidas que comprenden una composición de acuerdo con la invención.

La presente invención proporciona además el uso de una composición de liberación modificada multiparticulada como se definió aquí anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del déficit de atención.

Las ventajas de la presente invención incluyen la reducción de la frecuencia de dosificación requerida por los regímenes de dosificación IR múltiples convencionales mientras que todavía mantiene los beneficios derivados de un perfil de plasma pulsátil. Esta frecuencia de dosificación reducida es particularmente ventajosa en el caso de niños en los que la misma elimina la necesidad de dosificación durante la mitad del día en la escuela lo que puede ser tanto motivo de trastornos como embarazoso para el paciente. La invención es también ventajosa en términos de conformidad del paciente el disponer de una formulación que se pueda administrar con una frecuencia reducida. La reducción en la frecuencia de la dosificación hecha posible mediante la utilización de la presente invención contribuirá a reducir el coste del cuidado de la salud mediante la reducción del tiempo empleado por los trabajadores de la sanidad en la administración de los fármacos. En el caso del fenidato de metilo y de otras sustancias controladas, el

uso de una formulación de sólo una vez al día (en lugar de dosis IR múltiples) reduce o elimina la necesidad para el almacenamiento de las sustancias controladas en los locales de las escuelas u otras instituciones.

### Descripción de los dibujos

5

La Figura 1 muestra los perfiles en plasma de fenidato de metilo después de la administración por vía oral de las siguientes tres formulaciones a voluntarios humanos: *A* - 20 mg de formulación de fenidato de metilo que tiene un componente de liberación inmediata que comprende partículas que contienen un total de 10 mg de fenidato de metilo (de acuerdo con la Tabla 1 (ii) y un componente de liberación modificada que comprende partículas que contienen un total de 10 mg de fenidato de metilo (de acuerdo con la Tabla 2 (viii); partículas IR revestidas a una ganancia en peso del 30%); *B* - 20 mg de formulación de fenidato de metilo que tiene un componente de liberación inmediata que comprende partículas que contienen un total de 10 mg de fenidato de metilo (de acuerdo con la Tabla 1 (ii) y un componente de liberación modificada que comprende partículas que contienen un total de 10 mg de fenidato de metilo (de acuerdo con la Tabla 2 (vii); partículas IR revestidas a una ganancia en peso del 30%); y *Control* - dos dosis de 10 mg de comprimidos (IR) de hidrocloreuro de Ritalin® administradas en los tiempos 0 y 4 horas (total de 20 mg de fenidato de metilo administrado).

### Descripción detallada de la invención

La expresión “material en partículas” según se usa en la presente invención se refiere a un estado de la materia que se caracteriza por la presencia de discretas partículas, pelets, perlas, gránulos o mezclas de los mismos con independencia de su tamaño, forma o morfología. El término “multi-particulado” según se usa en la presente invención significa una pluralidad de discretas, o agregadas, partículas, pelets, perlas, gránulos o mezclas de los mismos con independencia de su tamaño, forma o morfología.

25

La expresión “liberación modificada” según se usa en la presente invención en relación con la composición de acuerdo con la presente invención o un revestimiento o material de revestimiento o usada en cualquier otro contexto significa una liberación que no es una liberación inmediata y que se adopta para abarcar la liberación controlada, la liberación sostenida y la liberación retardada.

30

La expresión “período de retardo” según se usa en la presente invención se refiere a la duración del tiempo entre la administración de la composición y la liberación del fenidato de metilo a partir de un componente en particular.

La expresión “período de desfase” según se usa en la presente invención se refiere al tiempo entre el suministro del fenidato de metilo a partir de un componente y el suministro subsiguiente de fenidato de metilo a partir de otro componente.

35

La composición de liberación modificada multiparticulada de la invención puede tener más de dos componentes que contienen fenidato de metilo. En este caso la liberación del ingrediente activo desde el segundo y subsiguientes componentes se modifica de tal forma que existe un período de desfase entre la liberación de fenidato de metilo desde el primer componente y cada uno de los componentes subsiguientes. El número de pulsos en el perfil que se produce a partir de una composición tal en operación dependerá del número de componentes que contienen fenidato de metilo en la composición. Una composición que contiene tres componentes que contienen fenidato de metilo dará lugar a tres pulsos en el perfil.

45

La invención combina las ventajas de un perfil de plasma pulsátil con un régimen de dosificación de frecuencia reducida. Los efectos farmacológicos y terapéuticos del fenidato de metilo se benefician de tener un período de arrastre entre los máximos de concentración en plasma, de tal manera que el fenidato de metilo es susceptible al desarrollo de la tolerancia del paciente.

50

El fenidato de metilo presente en un componente de la composición puede estar acompañado por, por ejemplo, un compuesto potenciador o un compuesto sensibilizador en otro componente de la composición, con el fin de modificar la biodisponibilidad o el efecto terapéutico del compuesto fármaco.

Según se usa en la presente invención, la expresión “compuesto potenciador” se refiere a un compuesto que es capaz de potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad del fenidato de metilo mediante promover el transporte neto a través del GIT (tracto gastrointestinal) en un animal, tal como un ser humano. Los compuestos potenciadores incluyen ácidos grasos de cadena media; sales, ésteres, éteres y derivados de los mismos, incluyendo glicéridos y triglicéridos; agentes tensioactivos no iónicos tales como aquellos que se pueden preparar mediante hacer reaccionar óxido de etileno con un ácido graso, un alcohol graso, un alquil-fenol o un sorbitán o un éster de ácido graso de la glicerina; inhibidores del citocromo P450, inhibidores de la P-glucoproteína y los semejantes; y mezclas de dos o más de estos agentes.

60

La proporción de fenidato de metilo contenido en cada componente puede ser la misma o diferente dependiendo del régimen de dosificación deseado. El fenidato de metilo puede estar presente, en el primer componente individualmente o en combinación con el fenidato de metilo en el segundo componente, en cualquier cantidad suficiente para obtener una respuesta terapéutica. El fenidato de metilo, cuando sea aplicable, puede estar presente bien en la forma de un enantiómero sustancialmente ópticamente puro o como una mezcla, racémica o de otro modo, de enantiómeros.

65

## ES 2 313 797 T3

El fenidato de metilo está preferiblemente presente en una composición en una cantidad desde 0,1-500 mg, y preferiblemente en la cantidad desde 1-100 mg. El fenidato de metilo está preferiblemente presente en el primer componente en una cantidad desde 0,5-60 mg; más preferiblemente el fenidato de metilo está presente en el primer componente en una cantidad desde 2,5-30 mg. El fenidato de metilo está presente en los componentes subsiguientes en una cantidad dentro de un intervalo similar al descrito para el primer componente.

Las características de liberación en el tiempo para la liberación del fenidato de metilo a partir de cada componente se pueden variar mediante modificación de la composición de cada componente, incluyendo la modificación de cualquiera de los excipientes o revestimientos que puedan estar presentes. En particular la liberación del fenidato de metilo se puede controlar mediante cambio de la composición y/o de la cantidad del revestimiento de liberación modificada de las partículas, si tal revestimiento está presente. Si está presente más de un componente de liberación modificada, el revestimiento de liberación modificada para cada uno de estos componentes puede ser el mismo o diferente. Similarmente, cuando la liberación modificada está facilitada por la inclusión de un material matriz de liberación modificada, la liberación del fenidato de metilo se puede controlar mediante la elección y la cantidad del material matriz de liberación modificada utilizado. El revestimiento de liberación modificada puede estar presente, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el período de retardo deseado para cada componente en particular. El revestimiento de liberación modificada puede estar presente, en cada componente, en cualquier cantidad que sea suficiente para producir el período de desfase deseado entre los componentes.

El período de desfase o el período de retardo para la liberación del fenidato de metilo a partir de cada componente se puede variar también mediante modificación de la composición de cada uno de los componentes, incluyendo la modificación de cualesquiera excipientes y revestimientos que puedan estar presentes. Por ejemplo el primer componente puede ser un componente de liberación inmediata en el que el fenidato de metilo se libera sustancialmente de manera inmediata después de su administración. Alternativamente, el primer componente puede ser, por ejemplo, un componente de liberación inmediata retardada en el tiempo en el que el fenidato de metilo se libera sustancialmente de manera inmediata después de un período de retardo. El segundo componente puede ser, por ejemplo, un componente de liberación inmediata retardada en el tiempo como recientemente se describió o, alternativamente, un componente de liberación prolongada o de liberación sostenida retardada en el tiempo en el que el fenidato de metilo se libera de una forma controlada a lo largo de un período prolongado de tiempo.

Como se apreciará por las personas especializadas en la técnica, la naturaleza exacta de la curva de concentración en plasma estará influenciada por la combinación de todos de estos factores recién descritos. En particular, el período de desfase entre el suministro (y así también la aparición de la acción) del fenidato de metilo en cada componente se puede controlar mediante variación de la composición y del revestimiento (si está presente) de cada uno de los componentes. Así mediante variación de la composición de cada componente (incluyendo la cantidad y naturaleza del fenidato de metilo) y mediante variación del período de desfase, se pueden obtener numerosos perfiles de liberación y de plasma. Dependiendo de la duración del período de desfase entre la liberación del fenidato de metilo de cada componente y la naturaleza de la liberación de cada componente (es decir, liberación inmediata, liberación sostenida etc.), los pulsos en el perfil de plasma pueden estar bien separados y los máximos definidos claramente (por ejemplo, cuando el período de desfase es largo) o los pulsos pueden estar superpuestos en un cierto grado (por ejemplo cuando el período de desfase es corto).

En una realización preferida, la composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la presente invención tiene un componente de liberación inmediata y al menos un componente de liberación modificada, comprendiendo el componente de liberación inmediata una primera población de partículas que contienen fenidato de metilo y comprendiendo los componentes de liberación modificada segunda y subsiguientes poblaciones de partículas que contienen fenidato de metilo. El segundo y los subsiguientes componentes de liberación modificada pueden comprender un revestimiento de liberación controlada. Adicionalmente o alternativamente, el segundo y subsiguientes componentes de liberación modificada pueden comprender un material matriz de liberación modificada. En operación, la administración de dicha composición de liberación modificada multiparticulada que tiene, por ejemplo, un único componente de liberación modificada da lugar a niveles de concentración en plasma pulsátil característicos de fenidato de metilo en la que el componente de liberación inmediata de la composición da lugar a un primer máximo en el perfil de plasma y el componente de liberación modificada da lugar a un segundo máximo en el perfil de plasma. Realizaciones de la invención que comprenden más de un componente de liberación modificada dan lugar a máximos adicionales en el perfil de plasma.

Dicho perfil de plasma producido a partir de la administración de una única unidad de dosis es ventajoso cuando es deseable suministrar dos (o más) pulsos de fenidato de metilo sin la necesidad de administrar dos (o más) unidades de dosis. Adicionalmente, en el caso de algunos trastornos es particularmente útil tener un perfil de plasma bimodal. Por ejemplo, un régimen de tratamiento con fenidato de metilo típico consiste en la administración de dos dosis de una formulación de dosificación de liberación inmediata proporcionadas con un intervalo de cuatro horas. Este tipo de régimen se ha encontrado que es terapéuticamente eficaz y se usa ampliamente. El perfil de plasma producido mediante dicho régimen de administración se ilustra por la curva de "Control" en la Figura 1. Como se mencionó previamente, el desarrollo de la tolerancia del paciente es un efecto adverso asociado algunas veces con los tratamientos con fenidato de metilo. Se cree que la zona de baja concentración en el perfil de plasma entre las dos concentraciones máximas en plasma es ventajosa en la reducción del desarrollo de la tolerancia del paciente al proporcionar un período de arrastre del fenidato de metilo. Los sistemas de suministro de fármacos que proporcionan suministro de orden cero o pseudo cero del fenidato de metilo no facilitan este procedimiento de arrastre.

## ES 2 313 797 T3

Se puede usar cualquier material de revestimiento que modifique la liberación del fenidato de metilo en la manera deseada. En particular, los materiales de revestimiento adecuados para su uso en la práctica de la invención incluyen materiales de revestimiento de polímeros, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato trimaleato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), copolímeros de metacrilato de amonio tales como los comercializados bajo la Marca Comercial Eudragit® RS y RL, ácido poliacrílico, y copolímeros de poli (acrilato y metacrilato) tales como los vendidos bajo la Marca Comercial Eudragit® S y L, poli(acetato de vinil acetaldietilamino), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, goma laca; hidrogeles y materiales que forman geles, tales como los polímeros de carboxi-vinilo, alginato de sodio, sodio carmelosa, calcio carmelosa, sodio carboxi-metil almidón, poli (alcohol vinílico), hidroxietil celulosa, metil celulosa, gelatina, almidón, y polímeros reticulados a base de celulosa en los que el grado de reticulación es bajo de tal manera que se facilite la adsorción de agua y la expansión de la matriz de polímero, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil-celulosa, poli(vinil-pirrolidona), almidón reticulado, celulosa microcristalina, quitina, copolímero de aminoacrilato-metacrilato (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pululan, colágeno, caseína, agar, goma arábica, sodio carboximetil celulosa, (polímeros hidrofílicos hinchables), poli(metacrilato de hidroxialquilo) (peso molecular ~ 5 k - 5000 k), poli(vinil-pirrolidona) (peso molecular ~ 10 k - 360 k), hidrogeles aniónicos y catiónicos, poli(alcohol vinílico) que tiene un acetato residual bajo, una mezcla hinchable de agar y carboximetil celulosa, copolímeros de anhídrido maleico y estireno, etileno, propileno o isobutileno, pectina (peso molecular ~ 30 k - 300 k), polisacáridos tales como agar, acacia, karaya, tragacanto, alginos y guar, poli(acrilamidas, poli(óxidos de etileno) Polyox® (peso molecular ~ 100 k - 5000 k), polímeros de acrilato AquaKeep®, diésteres de poliglucano, poli(alcohol vinílico) y poli(N-vinil-2-pirrolidona) reticulados, glucolato de sodio almidón (por ejemplo Explotab®, Edward Mandell C. LTD); polímeros hidrofílicos tales como polisacáridos, metil celulosa, sodio o calcio carboximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, nitro celulosa, carboximetil celulosa, éteres de celulosa, poli(óxidos de etileno) (por ejemplo Poliox®, Union Carbide), metil etil celulosa, etil-hidroxi etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, propionato de celulosa, gelatina, colágeno, almidón, maltodextrina, pululan, poli(vinil-pirrolidona), poli-(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), ésteres de ácido graso del glicerol, poli(acrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido metacrílico o ácido metacrílico (por ejemplo Eudragit®, Rohm and Haas), otros derivados del ácido acrílico, ésteres de sorbitán, gomas naturales, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amonio, alginatos de sodio, calcio, y potasio, alginato de propilén glicol, agar, y gomas tales como la arábica, karaya, goma de algarroba, tragacanto, carragenanos, guar, xantano, escleroglucano, y mezclas y combinaciones de los mismos. Como se apreciará por aquellas personas especializadas en la técnica, se pueden añadir al revestimiento excipientes tales como plastificantes, lubricantes, disolventes y los semejantes. Los plastificantes adecuados incluyen por ejemplo monoglicéridos acetilados; glucolato de butil ftalil butilo, tartrato de dibutilo, ftalato de dietilo; ftalato de dimetilo; glucolato de etil ftalil etilo; glicerina; propilén glicol; triacetina; citrato; tripropioina, diacetina; ftalato de dibutilo; acetil monoglicérido; poli(etilén glicoles), aceite de ricino; citrato de trietilo; alcoholes polihidroxilados, glicerol, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietilo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil octilo, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de triisooctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de di-i-octilo, ftalato de di-i-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de 2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-2-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, y sebacato de dibutilo.

Cuando el componente de liberación modificada comprende un material matriz de liberación modificada, se puede usar cualquier material matriz de liberación modificada adecuado o una combinación adecuada de materiales matriz de liberación modificada. Dichos materiales se conocen por las personas especializadas en la técnica. La expresión "material matriz de liberación modificada" según se usa en la presente invención incluye los polímeros hidrofílicos, los polímeros hidrofóbicos y las mezclas de los mismos que sean capaces de modificar la liberación de un agente activo dispersado en el mismo *in vitro* o *in vivo*. Los materiales matriz de liberación modificada adecuados para la práctica de la presente invención incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, sodio carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tal como la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno), alquilcelulosas tales como las metilcelulosa y etilcelulosa, poli(etilén glicol), poli(vinil-pirrolidona), acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, poli(acetato ftalato de vinilo), poli(metacrilatos de alquilo), poli-(acetato de vinilo) y mezclas de los mismos

Una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la presente invención se puede incorporar en cualquier forma de dosificación adecuada que facilite la liberación del fenidato de metilo de una manera pulsátil. Típicamente, la forma de dosificación puede ser una mezcla de las diferentes poblaciones de partículas que contienen fenidato de metilo las cuales constituyen los componentes de liberación inmediata y de liberación modificada, estando la mezcla rellena en cápsulas adecuadas, tales como las cápsulas de gelatina duras o blandas. Alternativamente, las diferentes poblaciones individuales de partículas que contienen fenidato de metilo pueden estar comprimidas (opcionalmente con excipientes adicionales) en mini-comprimidos los cuales pueden estar rellenos subsiguientemente en cápsulas de las proporciones adecuadas. Otra forma de dosificación adecuada es la de un comprimido multicapas. En este caso el primer componente de la composición de liberación modificada multiparticulada puede estar comprimido en una capa, añadiéndose subsiguientemente el segundo componente como una segunda capa del comprimido multicapas. Las poblaciones de partículas que contienen fenidato de metilo que constituyen la composición de la invención pueden estar incluidas además en formas de dosificación que se disuelven fácilmente tales como una forma de dosificación efervescente o una forma de dosificación de fusión rápida.

La composición de acuerdo con la invención comprende al menos dos poblaciones de partículas que contienen fenidato de metilo las cuales tienen diferentes perfiles de disolución *in vitro*.

Preferiblemente, en operación la composición de la invención y las formas de dosificación por vía oral sólidas que contienen la composición liberan el fenidato de metilo de tal manera que sustancialmente todo el fenidato de metilo contenido en el primer componente se libera con anterioridad a la liberación del fenidato de metilo del segundo componente. Cuando el primer componente comprende un componente IR, por ejemplo, es preferible que la liberación del fenidato de metilo del segundo componente se retrase hasta que sustancialmente todo el fenidato de metilo en el componente IR haya sido liberado. La liberación del fenidato de metilo del segundo componente puede ser retardada como se detalló anteriormente mediante el uso de un revestimiento de liberación modificada y/o un material matriz de liberación modificada.

Más preferiblemente, cuando es deseable minimizar la tolerancia del paciente mediante proporcionar un régimen de dosificación que facilite el arrastre de una primera dosis de fenidato de metilo de un sistema del paciente, la liberación del fenidato de metilo del segundo componente se retrasa hasta que sustancialmente todo el fenidato de metilo contenido en el primer componente haya sido liberado, y se retrasa adicionalmente hasta que al menos una parte del fenidato de metilo liberado del primer componente haya sido purgado del sistema del paciente. En una realización preferida, la liberación del fenidato de metilo del segundo componente de la composición en operación es sustancialmente, si no completamente, retrasada durante un período de tiempo de al menos aproximadamente dos horas después de la administración de la composición.

En el caso del fenidato de metilo, la liberación desde el segundo componente de la composición en operación es sustancialmente, si no completamente, retrasada durante un período de tiempo de al menos aproximadamente cuatro horas, y preferiblemente de aproximadamente cuatro horas, después de la administración de la composición.

En los Ejemplos siguientes todos los porcentajes son en peso a menos que se establezca de otro modo. La expresión "agua purificada" según se usa a lo largo de los Ejemplos se refiere a agua que ha sido purificada mediante hacer pasar la misma a través de un sistema de filtración del agua.

Ejemplo 1

*Composición de liberación modificada multiparticulada que contiene fenidato de metilo*

Se prepara como sigue una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la presente invención que comprende un componente de liberación inmediata y un componente de liberación modificada y que contiene fenidato de metilo como el ingrediente activo.

*(a) Componente de liberación inmediata*

Se prepara una disolución de fenidato de metilo HCL (mezcla racémica 50:50) de acuerdo con cualquiera de las formulaciones indicadas en la Tabla 1. A continuación la disolución de fenidato de metilo se reviste sobre semillas de gránulos pequeños a un nivel de aproximadamente 16,9% de ganancia en peso de sólidos usando, por ejemplo, un aparato de revestimiento en lecho fluido Glatt GPCG3 (Glatt, Protech Ltd., Leicester, UK) para formar las partículas IR del componente de liberación inmediata.

<b>Tabla 1: Disoluciones del componente de liberación inmediata</b>		
<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad, % (p/p)</b>	
	<b>(i)</b>	<b>(ii)</b>
<b>Fenidato de metilo HCL</b>	<b>13,0</b>	<b>13,0</b>
<b>Poli(etilen glicol) 6000</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>
<b>Poli(vinil-pirrolidona)</b>	<b>3,5</b>	<b>-</b>
<b>Agua purificada</b>	<b>83,5</b>	<b>86,5</b>

*(b) Componente de liberación modificada*

Se preparan partículas de liberación retardada que contienen fenidato de metilo mediante revestimiento de las partículas de liberación inmediata preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1(a) anterior con una disolución de revestimiento de liberación modificada según se detalla en la Tabla 2. Las partículas de liberación inmediata se revisten con niveles variables de hasta aproximadamente 30% de ganancia de peso usando, por ejemplo un aparato de lecho fluido.



ES 2 313 797 T3

**Tabla 2: Disoluciones de revestimiento del componente de liberación modificada**

Ingrediente	Cantidad, % (p/p)							
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudagit® RS 12,5	49,7	42,0	47,1	53,2	40,6	-	-	25,0
Eudagit® S 12,5	-	-	-	-	-	54,35	46,5	-
Eudagit® L 12,5	-	-	-	-	-	-	-	25,0
Poli(vinil-pirrolidona)	-	-	-	0,35	0,3	-	-	-
Ftalato de dietilo	0,5	0,5	0,6	1,35	0,6	1,3	1,1	-
Citrato de trietilo	-	-	-	-	-	-	-	1,25
Alcohol isopropílico	39,8	33,1	37,2	45,1	33,8	44,35	49,6	46,5
Acetona	10,00	8,3	9,3	-	8,4	-	-	-
Talco <sup>1</sup>	-	16,0	5,9	-	16,3	-	2,8	2,25

<sup>1</sup> El talco se aplica simultáneamente durante el revestimiento para las formulaciones en las columnas (i), (iv) y (vi).

(c) *Ensayo de disolución*

Los componentes revestidos independientes del pH ((i) a (v) Tabla 2) se ensayaron *in vitro* en aparatos USP Tipo 1 (100 rpm) de acuerdo con el protocolo siguiente: la muestra se coloca en HCL 0,01 N (900 ml), pH 2,0, 37°C para todos los puntos de tiempo de toma de la muestra.

Los componentes revestidos dependientes del pH ((vi) a (viii) Tabla 2) se ensayaron en aparatos USP Tipo 1 (100 rpm) de acuerdo con una versión modificada del método de la Farmacopea de los Estados Unidos para la protección entérica (USP 23, 1995, página 1795): la muestra se coloca durante dos horas en HCL 0,01 N y a continuación se transfiere a un tampón de fosfato de pH 6,8 durante el resto de los puntos de tiempo de toma de la muestra.

Los componentes IR se formularon usando tres tamaños diferentes de semillas de gránulos pequeños que tienen dimensiones de diámetro de 0,5-0,6, 0,6-0,71 y 0,71-0,85 mm, respectivamente. Las partículas IR formadas mediante revestimiento con semillas de gránulos pequeños de 0,5-0,6, 0,6-0,71 y 0,71-0,85 mm se encontraron que liberaban el 100% del ingrediente activo dentro de los 20 minutos en medios acuosos.

Los datos de disolución para los componentes de liberación modificada preparados de acuerdo con el Ejemplo 1(b) anterior se muestran en las Tablas 3(a) a 3(c). Estos datos muestran que las características de liberación del componente de liberación modificada se pueden variar mediante el cambio de la composición y del espesor del revestimiento aplicado.

**Tabla 3 (a): Datos de disolución de los componentes de liberación modificada formulados con las disoluciones de revestimiento indicadas en la Tabla 2**

Formulación de revestimiento	(i)	(i)	(i)	(ii)	(ii)	(ii)	(iii)	(iii)
Nivel de revestimiento (% de ganancia en peso)	4%	6%	10%	4%	6%	8%	4%	6%
Tiempo (horas)	% de ingrediente activo liberado							
1	0	0	0	8,5	1,3	1,4	6,1	3,0
2	17,0	3,3	0	36,9	7,1	3,7	21,3	8,2
4	51,5	22,1	0	80,0	40,3	15,1	62,3	26,3
6	75,8	46,5	0	92,8	72,4	31,2	82,1	52,6
8	86,0	65,5	10,2	97,5	83,0	47,5	91,3	73,0
10	91,3	76,5	17,3	-	-	-	97,7	86,5

(La notación “-” indica que no se tomaron medidas)

5

10

15

20

Tabla 3 (b): Datos de disolución de los componentes de liberación modificada formulados con las disoluciones de revestimiento indicadas en la Tabla 2					
Formulación de revestimiento	(iv)	(iv)	(iv)	(v)	(v)
Nivel de revestimiento (% de ganancia en peso)	10%	15%	20%	10%	12,5%
Tiempo (horas)	% de ingrediente activo liberado				
1	3,5	0,9	1,1	1,3	1,0
2	13,4	5,4	2,9	6,1	2,9
4	47,1	22,5	13,8	42,4	21,2
6	80,0	52,0	36,9	77,5	54,4
8	94,8	70,3	61,0	92,4	79,7
10	103	81,5	76,1	-	-

(La notación “-” indica que no se tomaron medidas)

25

30

35

40

45

Tabla 3 (c): Datos de disolución de los componentes de liberación modificada formulados con las disoluciones de revestimiento indicadas en la Tabla 2								
Formulación de revestimiento	(vi)	(vi)	(vi)	(vi)*	(vii)	(vii)	(viii)	(viii)
Nivel de revestimiento (% de ganancia en peso)	5%	10%	15%	15%	15%	20%	20%	30%
Tiempo (horas)	% de ingrediente activo liberado							
1	33,2	0,4	0	0	3,9	0,6	3,8	2,1
2	80,6	9,8	0	0,5	52,0	12,4	7,4	3,1
4	92,2	43,5	10,1	44,0	85,0	61,6	43,7	8,9
6	93,9	61,6	29,9	80,2	89,9	75,3	72,4	36,9
8	94,3	67,5	48,4	69,0	91,4	79,6	79,2	63,9
10	94,4	-	60,0	-	-	-	79,5	73,4

(La notación “-” indica que no se tomaron medidas; “\*” indica que el pH del tampón de fosfato era 7,4 en vez de 6,8)

(d) Encapsulación de las partículas de liberación inmediata y retardada

55 Las partículas de liberación inmediata y retardada preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1(a) y (b) anterior se encapsularon en cápsulas de gelatina duras de tamaño 2 a una intensidad de dosificación total de 20 mg usando, por ejemplo, un aparato de encapsulación Bosch GKF 4000S. La intensidad de dosificación total de 20 mg de fenidato de metilo estaba constituida por 10 mg procedente del componente de liberación inmediata y 10 mg procedente del componente de liberación modificada.

60 La Tabla 4 muestra los perfiles de disolución de dos composiciones de liberación modificada multiparticulada preparadas usando la disolución de revestimiento de liberación inmediata indicada en la Tabla 1 (ii) y las disoluciones de revestimiento de liberación modificada indicadas en la Tabla 2 (vii) y (viii). Estos resultados indican que aproximadamente un 50% del ingrediente activo de fenidato de metilo HCl se liberaba dentro de la primera media hora retardándose la liberación del componente de liberación modificada durante aproximadamente cuatro horas.

65

ES 2 313 797 T3

**Tabla 4. Datos de disolución de las composiciones que contienen un componente IR y un componente de liberación modificada**

Formulación de revestimiento MR	(vii)	(viii)
Nivel de revestimiento (% de incremento del peso)	30%	30%
0	0	0
0,5	49,7	50,2
1	49,7	50,5
2	49,8	51,1
4	56,1	54,1
6	65,2	68,0
8	72,2	81,8
10	76,6	87,0

Los perfiles de disolución mostrados en la Tabla 4 indican que las composiciones que contienen componentes revestidos dependientes del pH liberan el ingrediente activo de fenidato de metilo de una manera pulsada. Un primer pulso se produce antes de 1 hora seguido de una región de estabilización en la que está suprimida la liberación de cantidades adicionales del ingrediente activo. Esta región de estabilización a su vez viene seguida por un segundo pulso de liberación del ingrediente activo como se indica por el incremento de la concentración del fármaco desde 4 horas en adelante.

Ejemplo 2

*Composición de liberación modificada multiparticulada que contiene fenidato de metilo*

Las composiciones de fenidato de metilo de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la presente invención que tienen un componente de liberación inmediata y un componente de liberación modificada que tienen un material matriz de liberación modificada se preparan de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 5 (a) y (b).

**Tabla 5 (a): 100 mg de componente IR se encapsula con 100 mg de componente de liberación modificada (MR) para proporcionar un producto con una intensidad de dosificación de 20 mg**

Componente IR	% (p/p)	Componente MR	% (p/p)
Fenidato de metilo HCl	10	Fenidato de metilo HCl	10
Celulosa microcristalina	40	Celulosa microcristalina	40
Lactosa	45	Eudagit® S	45
Povidona	5	Povidona	5

**Tabla 5 (b): 50 mg de componente IR se encapsula con 50 mg de componente de liberación modificada (MR) para proporcionar un producto con una intensidad de dosificación de 20 mg**

Componente IR	% (p/p)	Componente MR	% (p/p)
Fenidato de metilo HCl	20	Fenidato de metilo HCl	20
Celulosa microcristalina	50	Celulosa microcristalina	50
Lactosa	28	Eudragit® S	28
Povidona	2	Povidona	2

(e) *Liberación in vivo*

En un bio-estudio de entrecruzamiento en seres humanos, voluntarios establemente saludables se sometieron a una dosis de 20 mg de las composiciones de fenidato de metilo HCl de acuerdo con la presente invención para comparar la biodisponibilidad del fenidato de metilo HCl en estas composiciones con respecto a Ritalin® (de Novartis; 10 mg dosificados dos veces a un intervalo de cuatro horas). La evaluación fármaco-cinética se basó en los niveles en plasma del fenidato de metilo mediante la toma de muestras de sangre a intervalos regulares hasta 48 horas después de su administración. Las muestras de sangre se tomaron también para su examen antes y después del estudio.

En referencia ahora a la Figura 1, los perfiles de plasma marcados como "A" (el componente modificado comprende partículas IR revestidas con el revestimiento de la Tabla 2 (viii) a 30%) y "B" (el componente modificado comprende partículas IR revestidas con el revestimiento de la Tabla 2 (vii) a 30%) corresponden a concentraciones en plasma de fenidato de metilo observados en los voluntarios humanos después de su administración por vía oral de las composiciones de liberación modificada multiparticulada preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1. En ambos casos el perfil de plasma es cualitativamente similar al del control, típico de los tratamientos de la técnica anterior (marcado "Control" en la Figura 1), el cual consiste en dos dosis de Ritalin® IR suministradas secuencialmente, con un intervalo de cuatro horas.

Para la composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la presente invención preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, el primer máximo en el perfil de plasma asociado con el componente de liberación inmediata es similar en términos de  $c_{max}$  y anchura del máximo con el máximo asociado con la primera dosis de Ritalin® en el perfil de control. El perfil A muestra que la zona de baja concentración característica de la administración de dos veces al día convencional (como se pone de ejemplo por el perfil de control) se repite de manera mimética por la composición preparada de acuerdo con la invención. El perfil B muestra también una caída significativa después del máximo inicial en la concentración en plasma. Para ambas composiciones de liberación modificada multiparticulada, el efecto del componente de liberación modificada es incrementar las concentraciones en plasma cuatro horas después de su administración lo que da lugar a un segundo nivel máximo. Este efecto observado de nuevo repite de manera mimética el del control.

A partir de la Figura 1 está claro que las composiciones de liberación modificada multiparticulada preparadas de acuerdo con la presente invención repiten de manera mimética un tratamiento de dos veces al día típico (representado por el control) en términos del perfil de plasma conseguido tras su administración. Esta liberación *in vivo* del fenidato de metilo de las composiciones de acuerdo con la invención se conseguía sin ninguna pérdida de su biodisponibilidad en comparación con la de Ritalin® suministrado en dosis de dos veces al día.

En un estudio diferente, 34 niños con ADHD se trataron con dosis de 20 mg de las composiciones de fenidato de metilo HCl de acuerdo con la presente invención. Se usó un diseño de clase simulada para comparar las formulaciones "A" y "B" (que corresponden a las formulaciones "A" y "B" descritas anteriormente) con un placebo. Las evaluaciones farmacodinámicas se efectuaron durante un período de tiempo de 9 horas que medían tanto la atención como el comportamiento según se mide sobre la escala SKAMP y el resultado funcional según se mide por el número de problemas matemáticos intentados y el número de repuestas correctas. Cada formulación puso de manifiesto una diferencia estadística con respecto al placebo en todas las medidas de la eficacia. Las evaluaciones de la eficacia individuales pusieron de manifiesto que las formulaciones "A" y "B" probaron ser similares en lo que respecta al comportamiento. En lo que respecta a la atención y al resultado funcional los niños de la formulación "A" parecían centrarse más en las tareas manuales e intentaron resolver más problemas matemáticos más rápidamente entre 4 y 6 horas que los niños que tomaron la formulación "B".

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación modificada multi-particulada que contiene fenidato de metilo y que tiene un primer componente que comprende una primera población de partículas que contienen fenidato de metilo y al menos un componente subsiguiente, comprendiendo cada componente subsiguiente una población subsiguiente de partículas que contienen fenidato de metilo; en la que al menos una población subsiguiente de las partículas que contienen fenidato de metilo comprende además un revestimiento de liberación modificada o, alternativamente o adicionalmente, un material matriz de liberación modificada, de tal manera que la composición después de su suministro por vía oral a un sujeto suministra el fenidato de metilo de una manera pulsátil, de tal manera que se producen períodos de elevadas concentraciones de fenidato de metilo en el plasma sanguíneo intercalados con períodos de bajas concentraciones de fenidato de metilo en el plasma sanguíneo, en la que los períodos de bajas concentraciones en el plasma sanguíneo proporcionan el arrastre del fenidato de metilo.
2. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende un primer componente y un componente subsiguiente.
3. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el primer componente comprende un componente de liberación inmediata y el componente subsiguiente es un componente de liberación modificada.
4. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el componente de liberación modificada comprende partículas que tienen un revestimiento de liberación modificada.
5. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el componente de liberación modificada comprende un material matriz de liberación modificada.
6. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fenidato de metilo comprende sustancialmente un enantiómero ópticamente puro o una mezcla, racémica o de otro modo, de enantiómeros.
7. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno del primer y subsiguientes componentes comprenden además un agente potenciador.
8. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de fenidato de metilo contenido en el primer y subsiguientes componentes es la misma o diferente.
9. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la cantidad de fenidato de metilo contenido en cada componente es desde 0,1 mg a 500 mg.
10. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fenidato de metilo está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero o mezclas de los mismos o mezclas de los mismos.
11. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera y subsiguientes poblaciones de partículas que contienen fenidato de metilo tienen diferentes perfiles de disolución *in vitro*.
12. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer componente es un componente de liberación inmediata y el al menos un componente subsiguiente es un componente de liberación modificada.
13. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 12, la cual en operación libera sustancialmente todo el fenidato de metilo de la primera población de partículas que contienen fenidato de metilo con anterioridad a la liberación del fenidato de metilo de la población subsiguiente de partículas que contienen fenidato de metilo.
14. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la liberación *in vivo* del fenidato de metilo en el sujeto repite de forma mimética la liberación *in vivo* del fenidato de metilo administrado en la forma de dos o más dosis de formas de liberación inmediata de fenidato de metilo.
15. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la liberación *in vivo* del fenidato de metilo en el sujeto repite de forma mimética la liberación *in vivo* del fenidato de metilo administrado en la forma de dos o más dosis de formas de liberación inmediata de fenidato de metilo.
16. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la media del perfil de disolución *in vitro* medido en un aparato USP Tipo 1 (100 rpm) en HCl 0,01 N, pH 2,0 y 37°C es tal que aproximadamente 50 a 100% del fenidato de metilo contenido en la primera población de partículas que contienen

## ES 2 313 797 T3

fenidato de metilo se libera dentro de cuatro horas de la administración de la composición, y aproximadamente 30 a 100% del fenidato de metilo contenido en la población subsiguiente de partículas que contienen fenidato de metilo se libera entre cuatro y ocho horas después de la administración de la composición.

5 17. La composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la media del perfil de disolución *in vitro* medido en un aparato USP Tipo 1 (100 rpm) en HCl 0,01 N, pH 2,0 y 37°C es tal que aproximadamente 80 a 100% del fenidato de metilo contenido en la primera población de partículas que contienen fenidato de metilo se libera dentro de cuatro horas de la administración de la composición, y aproximadamente 60 a 100% del fenidato de metilo contenido en la población subsiguiente de partículas que contienen fenidato de metilo se libera entre cuatro y ocho horas después de la administración de la composición.

18. Una forma de dosificación por vía oral sólida que comprende una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1.

15 19. La forma de dosificación por vía oral sólida de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende una mezcla de primeras y subsiguientes partículas que contienen fenidato de metilo rellenas en cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda.

20 20. La forma de dosificación por vía oral sólida de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el primer y subsiguientes componentes están comprimidos por separado e independientemente dentro de minicomprimidos y rellenos en cápsulas de gelatina dura o blanda.

25 21. La forma de dosificación por vía oral sólida de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el primer componente está comprimido dentro de la primera capa de un comprimido multicapas y el al menos un componente subsiguiente está comprimido dentro de una capa subsiguiente del comprimido multicapas.

22. La forma de dosificación por vía oral sólida de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el primer y subsiguientes componente están incorporados en una forma de dosificación que se disuelve rápidamente.

30 23. La forma de dosificación por vía oral sólida de acuerdo con la reivindicación 22, en la que la forma de dosificación que se disuelve rápidamente es una forma de dosificación en comprimidos de fusión rápida.

24. Uso de una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del déficit de atención.

35 25. Uso de una composición de liberación modificada multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del déficit de atención.

40 26. Un uso de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, en el que el trastorno se **caracteriza** por la acumulación de la tolerancia del paciente al fenidato de metilo administrado en el tratamiento de la situación.

45 27. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el componente de liberación modificada comprende un revestimiento de polímero dependiente del pH que libera un pulso de fenidato de metilo del componente de liberación modificada después de un período de retardo.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el revestimiento de polímero dependiente del pH comprende copolímeros de metacrilato.

50 29. La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el revestimiento de polímero dependiente del pH comprende una mezcla de copolímeros de metacrilato y metacrilato de amonio en una relación suficiente para conseguir un pulso de ingrediente activo del componente de liberación modificada después de un período de retardo.

55 30. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, en la que la relación de copolímeros de metacrilato a metacrilato de amonio es de 1:1.

60

65

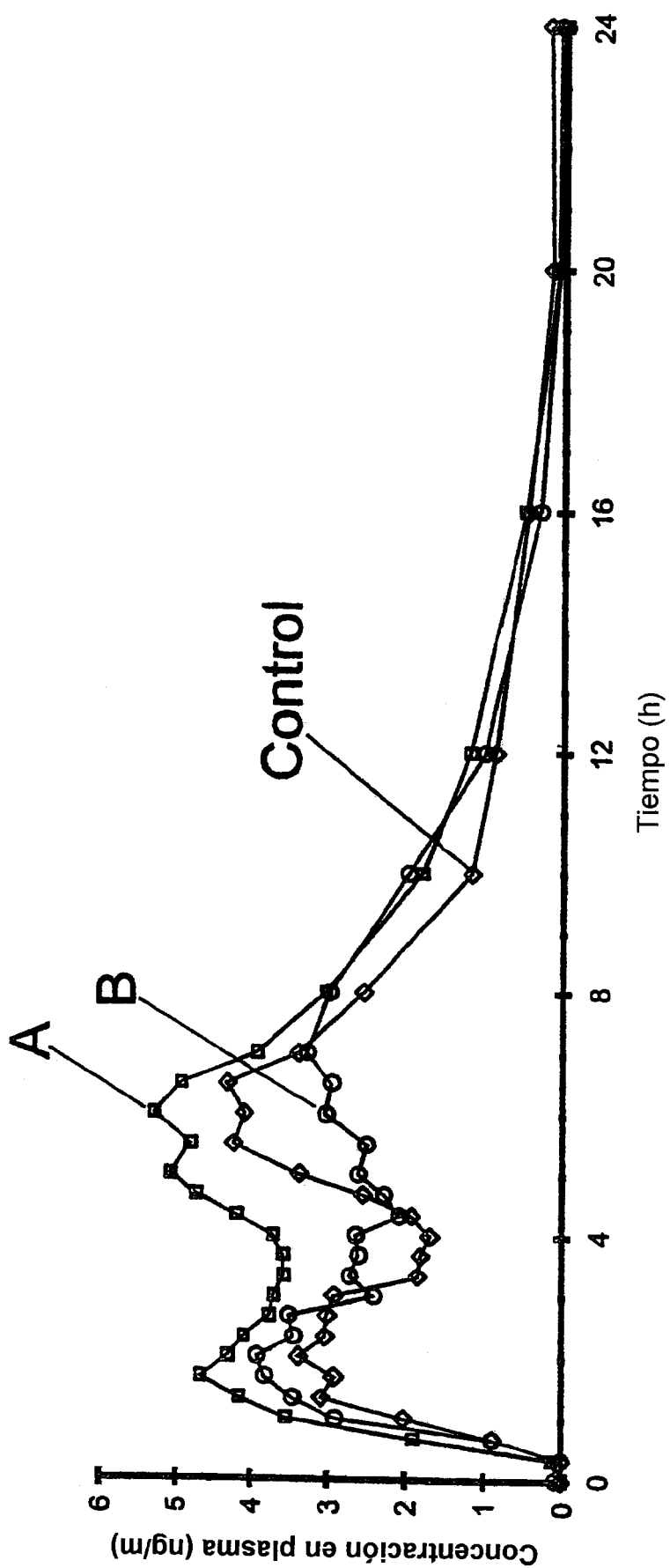


Figura 1