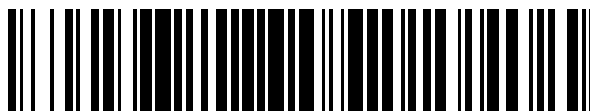


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 879**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04815693 .9**
96 Fecha de presentación: **23.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1715856**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Formulaciones de atomoxetina**

30 Prioridad:
31.12.2003 US 533517 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

73 Titular/es:
ACTAVIS GROUP PTC EHF. (100.0%)
Reykjavikurvegi 76-78
220 Hafnarfjordur, IS

72 Inventor/es:
BOEHM, GARTH y
DUNDON, JOSEPHINE

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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).

ES 2 390 879 T3

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de atomoxetina

Antecedentes

5 La atomoxetina y sus sales, particularmente el clorhidrato de atomoxetina, se han empleado como agentes farmacéuticamente activos en el tratamiento de trastorno por déficit de atención (TDA) también conocido como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

La atomoxetina es el isómero R(-) de la tomoxetina; el nombre químico para la atomoxetina es (-)-N-metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)-propilamina. La atomoxetina actúa de inhibidor selectivo de la norepinefrina, y se cree que ejerce principalmente sus efectos clínicos por la inhibición selectiva del transportador de norepinefrina presináptico.

10 La atomoxetina se formula actualmente como cápsulas de clorhidrato de atomoxetina que contienen 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg y 60 mg de atomoxetina. La atomoxetina se administra como una dosis diaria única o como dosis dos veces al día uniformemente divididas para administración por la mañana y tarde/al caer la tarde. Las formulaciones actualmente comercializadas de atomoxetina tienen ciertas propiedades que no son ideales en todas las situaciones. Por ejemplo, el programa de administración de dos veces al día por la mañana/al caer la tarde es
15 beneficioso para mucho pacientes con TDA debido a que proporciona altos niveles en plasma de atomoxetina al paciente en los momentos del día en los que es probable que los síntomas sean los más problemáticos. Sin embargo, requiere dos administraciones de atomoxetina. Para pacientes juveniles, la segunda administración generalmente necesita realizarse en la escuela. Una forma de dosificación "pulsada" una vez al día de atomoxetina que proporciona altos niveles en plasma de atomoxetina inmediatamente después de la administración, y de nuevo
20 aproximadamente 6 a 8 horas después de la administración, es altamente deseable. Por tanto, se desean formas de dosificación única que proporcionen perfiles de plasma particulares de atomoxetina.

Adicionalmente, debido que las formas de dosificación de atomoxetina son bastante pequeñas, es posible formular este agente activo para administración menos frecuente, proporcionando formas de dosificación para administración cada dos días, o para administración bisemanalmente. El control mejorado de las propiedades farmacocinéticas de la atomoxetina puede lograrse con formulaciones alternativas.

25 El documento WO 03/013492 A desvela atomoxetina en combinación con inhibidores de CYP2D6 para el tratamiento de trastornos neurológicos.

La presente invención trata estas y otras necesidades para formas de dosificación de atomoxetina mejoradas, particularmente formas de dosificación de liberación controlada, de liberación pulsada y de liberación sostenida.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, una formulación de dosificación sólida de atomoxetina comprende una matriz, en la que la matriz comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina y un material de cera.

35 También se proporciona un procedimiento de preparación de la formulación de cera que comprende fundir en caliente un material ceroso para formar una masa fundida, granular la atomoxetina con la masa fundida para formar un gránulo; moler el gránulo; y comprimir el gránulo para formar una matriz.

Una forma de dosificación de recubrimiento por compresión comprende una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material ceroso; y una composición de recubrimiento que comprende polímero hidrófilo, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre la composición de núcleo.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y cera carnauba; y una composición de recubrimiento que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo.

45 También se proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende proporcionar una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal de la misma y un material ceroso, proporcionar una composición de recubrimiento que comprende la atomoxetina o una sal de la misma y un polímero hidrófilo y recubrir por compresión la composición de recubrimiento sobre la composición de núcleo para proporcionar la forma de dosificación de recubrimiento por compresión.

50 En el presente documento se describen formas de dosificación por rociado. También se describe una forma de dosificación de atomoxetina que comprende una cápsula fácilmente abrible que encierra una pluralidad de micropellas, en la que cada una de las micropellas comprende una semilla recubierta con una primera mezcla de recubrimiento de atomoxetina y un aglutinante adecuado tal como polivinilpirrolidona, HPMC, HPC, PVA, o cualquier otro aglutinante adecuado, y recubierta sobre la misma con una segunda mezcla de recubrimiento de

aproximadamente el 90% a aproximadamente el 70% en peso de un polímero no hidrófilo y aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en peso de un polímero hidrófilo.

En el presente documento también se describen formas de dosificación líquidas de sabor enmascarado y formas de dosificación de rápida disolución. En un caso, la divulgación proporciona una forma de dosificación líquida de sabor enmascarado que comprende: partículas de atomoxetina; y polímero que encapsula las partículas, en la que el polímero tiene grupos amonio cuaternario sobre el esqueleto del polímero; y un medio de suspensión líquido para suspender las partículas encapsuladas, en la que el medio de suspensión líquido comprende un medio basado en agua ajustado a un pH predeterminado al que la atomoxetina sigue siendo sustancialmente insoluble.

En el presente documento se describen formas de dosificación de sabor enmascarado masticables. Una forma de dosificación de sabor enmascarado masticable que comprende: una microcápsula de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1,5 mm de diámetro que tiene un núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un recubrimiento de mezcla de polímero que tiene suficiente elasticidad para resistir la masticación. El recubrimiento de mezcla polimérica comprende aproximadamente el 50% en peso de un polímero que forma una película polimérica a temperaturas de al menos aproximadamente 30°C; y aproximadamente el 50% en peso de un copolímero formador de película a baja temperatura que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a aproximadamente 25°C; y el recubrimiento de mezcla polimérica está adaptado para liberar atomoxetina en el estómago.

Las formas de dosificación de liberación controlada de atomoxetina pueden caracterizarse por ciertos perfiles de niveles en plasma de atomoxetina. Por ejemplo, una forma de dosificación oral comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que proporciona una concentración máxima de atomoxetina ($C_{máx}$) y una concentración de atomoxetina aproximadamente 48 horas después de la administración (C_{48}) en la que la relación de $C_{máx}$ con respecto a C_{48} es inferior a aproximadamente 4:1.

En otro aspecto, una forma de dosificación oral comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que, en el estado estacionario, proporciona una concentración de atomoxetina máxima ($C_{máx}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}). La concentración en plasma de atomoxetina promedio producida por esta forma de dosificación entre $C_{máx}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} .

También se describen formulaciones de liberación pulsada. Una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación sostenida que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración en la que la relación de $C_{máx1}$ y $C_{máx2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1.

Una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación pulsada que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 3 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 9 horas después de la administración en la que la relación de $C_{máx1}$ y $C_{máx2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1.

En el presente documento se describen formas de dosificación de liberación sostenida. La divulgación proporciona una forma de dosificación oral de liberación sostenida de atomoxetina que comprende una primera subunidad y una segunda subunidad, en la que la primera subunidad comprende atomoxetina y un primer material de retardo de la liberación y la segunda subunidad comprende atomoxetina y un segundo material de retardo de la liberación. El primer y segundo material de retardo de la liberación puede ser igual o diferente. La forma de dosificación, en el estado estacionario, proporciona una concentración máxima en plasma de la atomoxetina ($C_{máx}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{máx}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

En el presente documento se describe una forma de dosificación de atomoxetina de liberación semi-retardada que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina moderada tras la administración AM y una mayor concentración en plasma de atomoxetina por la tarde o noche. Por tanto, la divulgación proporciona una forma de dosificación de liberación pulsada como se ha descrito anteriormente en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a $C_{máx2}$ es superior a 1:1,5 e inferior a aproximadamente 1:4.

En el presente documento se describen formas de dosificación de liberación controlada que pueden caracterizarse por valores para el área bajo la curva (ABC) del nivel en plasma de atomoxetina frente al tiempo después de la administración. Una forma de dosificación de liberación controlada de atomoxetina o una sal de la misma proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por un peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la

administración.

En el presente documento se describen procedimientos para tratar trastorno por déficit de atención que comprende administrar por vía oral a un ser humano una vez al día una forma de dosificación de liberación sostenida oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que, en el estado estacionario, proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

En el presente documento se describen formas de dosificación de cera de liberación controlada, formas de dosificación recubiertas por compresión, formas de dosificación por rociado y formas de dosificación de sabor enmascarado de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente que tiene los perfiles de disolución descritos anteriormente. En el presente documento también se describen formas de dosificación de cera, formas de dosificación recubiertas por compresión, formas de dosificación por rociado y formas de dosificación de sabor enmascarado que producen ciertos niveles en plasma de atomoxetina tras la administración. Por ejemplo, la divulgación proporciona tales formas de dosificación caracterizadas por la concentración en plasma de atomoxetina descrita anteriormente.

En el presente documento también se describen formas de dosificación de cera, formas de dosificación recubiertas por compresión, formas de dosificación por rociado y formas de dosificación de sabor enmascarado como formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden una primera subunidad y una segunda subunidad. La primera subunidad comprende atomoxetina y un primer material de retardo de la liberación y la segunda subunidad comprende atomoxetina y un segundo material de retardo de la liberación, en las que el primer y segundo material de retardo de la liberación puede ser igual o diferente, y en las que la forma de dosificación, en el estado estacionario, proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

Adicionalmente, en el presente documento se describen formas de dosificación de cera, formas de dosificación recubiertas por compresión, formas de dosificación por rociado y formas de dosificación de sabor enmascarado como formas de dosificación oral de liberación controlada que proporcionan los valores de ABC descritos anteriormente.

En el presente documento se describen formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina junto con al menos otro agente activo. Por ejemplo, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con al menos un agente activo que es un estimulante, tal como metilfenidato, dextroanfetamina, anfetamina o pemolina; un antidepresivo tricíclico tal como desipramina, imipramina o nortriptilina; bupropion; un antagonista alfa-adrenérgico tal como clonidina o guanfacina; un estabilizador del estado de ánimo tal como litio, valproato, carbamazepina; o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina tal como paroxetina, sertralina o fluvoxamina.

La divulgación también se refiere a las siguientes características preferidas. La característica preferida 1 proporciona una formulación de dosificación sólida que comprende una matriz en la que la matriz comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un material de cera. La característica preferida 2 proporciona la formulación de dosificación sólida de la característica preferida 1, en la que la matriz comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 3 proporciona la formulación de dosificación sólida de la característica preferida 2, en la que el material de cera incluye cera carnauba, behenato de glicerilo, cera de ricino, o cualquier combinación de las mismas. La característica preferida 4 proporciona la forma de dosificación sólida de una cualquiera de las características preferidas 1 a 3, en la que la matriz está recubierta con una composición de recubrimiento. La característica preferida 5 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 4, en la que la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento funcional. La característica preferida 6 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 5, en la que la composición de recubrimiento funcional comprende un componente no permeable al agua; y un componente soluble en agua. La característica preferida 7 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 4, en la que la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento no funcional. La característica preferida 8 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 7, en la que la composición de recubrimiento no funcional comprende un componente soluble en agua en ausencia sustancial de un componente no permeable al agua. La característica preferida 9 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 8, en la que la composición de recubrimiento no funcional comprende colorantes farmacéuticamente aceptables, pigmentos o mezclas de los mismos. La característica preferida 10 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 1 o la característica preferida 2, en la que la matriz comprende además un adyuvante de procesamiento. La característica preferida 11 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 1, en la que la matriz comprende además un agente activo adicional.

La característica preferida 12 proporciona un procedimiento de preparación de una forma de dosificación sólida que comprende una matriz, procedimiento que comprende: fundir en caliente un material ceroso para formar una masa

fundida, granular el clorhidrato de atomoxetina con la masa fundida para formar un gránulo; moler el gránulo; y comprimir gránulo para formar una matriz. La característica preferida 13 proporciona el procedimiento según la característica preferida 12, que comprende además mezclar el gránulo con un adyuvante de procesamiento; antes de comprimir el gránulo para formar una matriz. La característica preferida 13 proporciona el procedimiento según la característica preferida 13, que comprende además recubrir la matriz con un recubrimiento funcional y/o no funcional. La característica preferida 15 proporciona la forma de dosificación sólida resultante del procedimiento de la característica preferida 13.

La característica preferida 16 proporciona la forma de dosificación sólida de la característica preferida 2, que tiene un tamaño que es sustancialmente más pequeño que el tamaño de una forma de dosificación de la misma concentración de STRATTERA. La característica preferida 17 proporciona un comprimido que comprende la forma de dosificación sólida de la característica preferida 1 o la característica preferida 2. La característica preferida 18 proporciona un comprimido de la característica preferida 17 que comprende además un recubrimiento funcional o no funcional. La característica preferida 19 proporciona una cápsula que comprende la forma de dosificación sólida de la característica preferida 1 o la característica preferida 2.

La característica preferida 20 proporciona una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo, agente activo que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material ceroso; y una composición de recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre la composición de núcleo. La característica preferida 21 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 20, en la que el agente activo es clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 22 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 21, en la que la composición de recubrimiento comprende además el agente activo. La característica preferida 23 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 22, en la que el agente activo que comprende la composición de recubrimiento es clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 24 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 22, en la que la relación del agente activo en la composición de núcleo con respecto al agente activo en la composición de recubrimiento es aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1. La característica preferida 25 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 22, en la que la relación del agente activo en la composición de núcleo con respecto al agente activo en la composición de recubrimiento es superior a aproximadamente 5:3. La característica preferida 26 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 20 a 25, en la que el material ceroso es cera carnauba, trihehenina, alcoholes grasos, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol palmítico, ácidos grasos, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abeja, o una mezcla de cualquier combinación de los mismos. La característica preferida 27 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 20 a 26, en la que el polímero hidrófilo comprende un polímero de celulosa hidrófilo. La característica preferida 28 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 27 que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo que es clorhidrato de atomoxetina y en la que el polímero de celulosa hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La característica preferida 29 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 20 que comprende la composición de núcleo que comprende un agente activo que es atomoxetina o clorhidrato de atomoxetina, cera carnauba; y comprendiendo la composición de recubrimiento el agente activo e hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo. La característica preferida 30 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 29 que comprende la composición de núcleo que comprende el clorhidrato de atomoxetina y cera carnauba, comprendiendo la composición de recubrimiento clorhidrato de atomoxetina e hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo, y que comprende una composición de recubrimiento adicional que comprende clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 31 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la característica preferida 30, en la que la composición de recubrimiento adicional es una composición de recubrimiento de liberación inmediata. La característica preferida 32 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 29 a 31, en la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de orden cero. La característica preferida 33 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 29 a 31, en la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de primer orden. La característica preferida 34 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 29 a 31, en la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de segundo orden. La característica preferida 35 proporciona la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las características preferidas 20 a 34, en la que la forma de dosificación de recubrimiento por compresión es un comprimido.

La característica preferida 36 proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación de recubrimiento por compresión, procedimiento que comprende proporcionar una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material ceroso, proporcionar una composición de recubrimiento que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero hidrófilo, y recubrir por compresión la composición de recubrimiento sobre la composición de núcleo para proporcionar la forma de dosificación de recubrimiento por compresión.

La característica preferida 37 proporciona una forma de dosificación de atomoxetina que comprende una cápsula fácilmente abrible que encierra una pluralidad de micropellas, en la que cada una de las micropellas comprende una semilla recubierta con una primera mezcla de recubrimiento de atomoxetina y polivinilpirrolidona y recubierta sobre la misma con una segunda mezcla de recubrimiento de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 90% en peso de un polímero no hidrófilo y aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en peso de un polímero hidrófilo. La característica preferida 38 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que el polímero no hidrófilo es etilcelulosa. La característica preferida 39 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37 ó 38, en la que el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa. La característica preferida 40 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que la forma de dosificación se formula como una forma de dosificación de liberación sostenida. La característica preferida 41 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que el peso de la segunda mezcla de recubrimiento es aproximadamente del 5-10% del peso de las micropellas antes de aplicar el segundo recubrimiento. La característica preferida 42 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que la segunda mezcla de recubrimiento comprende aproximadamente 3 partes de etilcelulosa con respecto a aproximadamente 1 parte de hidroxipropilcelulosa. La característica preferida 43 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 50.000. La característica preferida 44 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 43, en la que la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000. La característica preferida 45 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que la semilla es azúcar que tiene un tamaño de malla de 60/80. La característica preferida 46 proporciona la forma de dosificación de la característica preferida 37, en la que además las micropellas tienen un diámetro medio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,7 mm.

La característica preferida 47 proporciona una forma de dosificación líquida de sabor enmascarado que comprende partículas de un agente activo, en la que el agente activo es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un polímero que encapsula las partículas, en la que el polímero tiene grupos amonio cuaternario sobre el esqueleto del polímero; y un medio de suspensión líquido para suspender las partículas encapsuladas, en la que el medio de suspensión líquido comprende un medio basado en agua ajustado a un pH predeterminado al que el agente activo sigue siendo sustancialmente insoluble. La característica preferida 48 proporciona la forma de dosificación líquida de sabor enmascarado de la característica preferida 47, en la que la forma de dosificación líquida es una forma de rápida disolución. La característica preferida 49 proporciona la forma de dosificación líquida de sabor enmascarado de la característica preferida 47, en la que el agente activo es clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 50 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47, en la que el polímero es un copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario, o un copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato de trietilamonio. La característica preferida 51 proporciona la forma de dosificación líquida de una cualquiera de las características preferidas 47 a 50, en la que la relación de polímero con respecto a agente activo es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 10:1. La característica preferida 52 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47, en la que el agente activo está en forma de complejo de intercambio iónico o un complejo de ciclodextrina, o como una mezcla con una cera, un lípido, un inhibidor de la disolución, un agente enmascarador del sabor, un agente supresor del sabor, un vehículo, un excipiente, una carga, o una combinación que comprende al menos una de las formas anteriores. La característica preferida 53 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47 que comprende además un polímero adicional, en la que el polímero adicional es un éter de celulosa, un éster de celulosa, o un polímero que se disuelve a pH ácido o alcalino. La característica preferida 54 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47, en la que el medio de suspensión comprende además un agente de tamponamiento. La característica preferida 55 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 54, en la que el agente de tamponamiento tiene una concentración de tampón de 0,1 a 1 moles/litro. La característica preferida 56 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47, que comprende además un estabilizador, en la que el estabilizador es metilcelulosa, alginato de sodio, goma xantana, (poli)alcohol vinílico, celulosa microcristalina, sílices coloidales, arcilla de bentonita, o una combinación de cualquiera de los estabilizadores anteriores. La característica preferida 57 proporciona la forma de dosificación líquida de la característica preferida 47, en la que el tamaño de partícula es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 micrómetros.

La característica preferida 58 proporciona una forma de dosificación de sabor enmascarado masticable que comprende una microcápsula de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1,5 mm de diámetro que tiene un núcleo que comprende un agente farmacéuticamente activo, que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un recubrimiento de mezcla de polímero que tiene suficiente elasticidad para resistir la masticación; el recubrimiento de mezcla polimérica que comprende aproximadamente el 50% en peso de un polímero que forma una película polimérica a temperaturas de al menos aproximadamente 30°C; y

aproximadamente el 50% en peso de un copolímero formador de película a baja temperatura que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a aproximadamente 25°C; estando adaptado el recubrimiento de mezcla polimérica para liberar el agente farmacéuticamente activo en el estómago. La característica preferida 59 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que el polímero que forma una película polimérica a temperaturas de al menos aproximadamente 30°C es una etilcelulosa. La característica preferida 60 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación sostenida. La característica preferida 61 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que el copolímero formador de película a baja temperatura es un copolímero de éster de ácido metacrílico o un copolímero de acrilato de estireno. La característica preferida 62 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 61, en la que el copolímero formador de película a baja temperatura comprende un copolímero de éster de ácido polimetacrílico que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 800.000. La característica preferida 63 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que el núcleo comprende además un diluyente. La característica preferida 64 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que dicho recubrimiento de polímero comprende además un plastificante. La característica preferida 65 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 64, en la que el plastificante es polietilenglicol, triacetina, vinilpirrolidona, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, o un éster de ácido cítrico. La característica preferida 66 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que el agente activo es clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 67 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, en la que el recubrimiento de mezcla polimérica comprende aproximadamente el 70% en peso de dispersión acuosa de polímero de etilcelulosa y aproximadamente el 30% en peso del copolímero formador de película a baja temperatura, estando adaptado el recubrimiento de mezcla polimérica para liberar el agente activo en el estómago. La característica preferida 68 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 58, formulada para la rápida liberación del agente activo en el tubo intestinal superior. La característica preferida 69 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 68, en la que el recubrimiento de mezcla polimérica comprende aproximadamente el 50% en peso de dispersión acuosa de polímero de etilcelulosa y aproximadamente el 50% en peso de polímero formador de película a baja temperatura, en la que el recubrimiento de mezcla polimérica está adaptado para liberar el agente activo en el tubo intestinal superior. La característica preferida 70 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 68, en la que el copolímero formador de película a baja temperatura comprende un copolímero de éster de ácido polimetacrílico que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 800.000. La característica preferida 71 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 68, en la que el núcleo comprende además un diluyente. La característica preferida 72 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 68, en la que el recubrimiento de mezcla polimérica comprende además un plastificante. La característica preferida 73 proporciona la forma de dosificación de sabor enmascarado de la característica preferida 72, en la que el plastificante es polietilenglicol, triacetina, vinilpirrolidona, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o un éster de ácido cítrico.

La característica preferida 74 proporciona la forma de dosificación de una cualquiera de las características preferidas 1, 20 ó 37, en la que la forma de dosificación proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por un peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la administración. La característica preferida 75 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 48 horas después de la administración a un paciente (C_{48}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{48} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 76 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración a un paciente (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 77 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 75 o la característica preferida 76, en la que el paciente es un paciente humano. La característica preferida 78 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 77, en la que el paciente humano es un metabolizador extensivo.

La característica preferida 79 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características preferidas 1, 20 ó 37 que cuando se administra a un paciente humano proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 48 horas después de la administración (C_{48}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{48} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 80 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características preferidas 1, 20 ó 37 que cuando se administra a un paciente humano proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 81 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características

preferidas 75 a 80 que comprende clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 82 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características preferidas 75 a 81, en la que la relación se logra en el estado estacionario.

La característica preferida 83 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que cuando se administra a un paciente humano proporciona, en el estado estacionario, una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} . La característica preferida 84 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 83 que cuando se administra a un paciente humano juvenil proporciona, en el estado estacionario, una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} .

La característica preferida 85 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características preferidas 1, 20 ó 37 que cuando se administra a un paciente humano proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} . La característica preferida 86 proporciona la forma de dosificación de una cualquiera de las características preferidas 83 a 85 que comprende clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 87 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 85 u 86 que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ entre 5,5 y 12 horas después de la administración. La característica preferida 88 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 85 u 86 que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ entre 2 y 3,5 horas después de la administración.

La característica preferida 89 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación sostenida que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración en la que la relación de $C_{m\acute{a}x1}$ y $C_{m\acute{a}x2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1.

La característica preferida 90 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación pulsada que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x1}$) entre 0 horas y aproximadamente 3 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x2}$) entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 9 horas después de la administración en la que la relación de $C_{m\acute{a}x1}$ y $C_{m\acute{a}x2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1. La característica preferida 91 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 89 ó 90 que comprende clorhidrato de atomoxetina. La característica preferida 92 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 89 que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración, una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre aproximadamente $C_{m\acute{a}x1}$ y aproximadamente $C_{m\acute{a}x2}$ es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre aproximadamente $C_{m\acute{a}x2}$ y aproximadamente C_{24} . La característica preferida 93 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 90 que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x1}$) y una primera concentración en plasma de atomoxetina mínima (C_{min1}) entre 0 horas y aproximadamente 5 horas después de la administración, una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x2}$) entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 9 horas después de la administración y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x1}$ con respecto a C_{min1} es inferior a aproximadamente 4:1 o la relación de $C_{m\acute{a}x2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 94 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 89 que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x1}$) y una primera concentración en plasma de atomoxetina mínima (C_{min1}) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración, una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x2}$) entre 12 y 24 horas después de la administración y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x1}$ con respecto a C_{min1} es inferior a aproximadamente 4:1 o la relación de $C_{m\acute{a}x2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 95 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 94, en la que $C_{m\acute{a}x2}$ se produce aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas después de la administración. La característica

preferida 96 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 93, en la que $C_{máx2}$ se produce aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la administración. La característica preferida 97 proporciona la forma de dosificación oral de una cualquiera de las características preferidas 93 a 96, en la que, en el estado estacionario, la diferencia entre la relación de $C_{máx1}$ con respecto a C_{min1} y la relación de $C_{máx2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 30%. La característica preferida 98 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 97, en la que la diferencia entre la relación de $C_{máx1}$ con respecto a C_{min1} y la relación de $C_{máx2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente el 20%.

La característica preferida 99 proporciona una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende una primera subunidad y una segunda subunidad, en la que la primera subunidad comprende atomoxetina y un primer material de retardo de la liberación y la segunda subunidad comprende atomoxetina y un segundo material de retardo de la liberación, en la que el primer y segundo material de retardo de la liberación puede ser igual o diferente, y en la que la forma de dosificación, en el estado estacionario, proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{máx}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1. La característica preferida 100 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 89 ó 90 en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a $C_{máx2}$ es superior a 1:1,5 e inferior a aproximadamente 1:4. La característica preferida 101 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 100 en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a $C_{máx2}$ es superior a 1:3.

La característica preferida 102 proporciona un procedimiento para tratar trastorno por déficit de atención, procedimiento que comprende administrar por vía oral a un ser humano una vez al día una forma de dosificación de liberación sostenida oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que, en el estado estacionario, proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{máx}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

La característica preferida 103 proporciona la forma de dosificación de una cualquiera de las características preferidas 1, 20 ó 37 que proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por un peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la administración.

La característica preferida 104 proporciona una forma de dosificación que comprende atomoxetina que proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por 2 veces el peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la administración.

La característica preferida 105 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación sostenida que, en el estado estacionario, proporciona una primera ABC (ABC_1) entre 0 y aproximadamente 12 horas y una segunda ABC (ABC_2) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas, en la que diferencia entre ABC_2 y ABC_1 es inferior a aproximadamente el 50%. La característica preferida 106 proporciona la forma de dosificación oral de la característica preferida 105, en la que ABC_1 y ABC_2 son aproximadamente iguales.

La característica preferida 107 proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con al menos un agente activo seleccionados de metilfenidato, dextroanfetamina, anfetamina, pemolina, desipramina, imipramina, nortriptilina, bupropion, clonidina, guanfacina, litio, valproato, carbamazepina, paroxetina, sertalina y fluvoxamina.

La característica preferida 108 proporciona una forma de dosificación según una cualquiera de las características preferidas 1, 20, 37, 47, 58, 75, 82, 88 u 89 que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado de metilfenidato, dextroanfetamina, anfetamina, pemolina, desipramina, imipramina, nortriptilina, bupropion, clonidina, guanfacina, litio, valproato, carbamazepina, paroxetina, sertalina y fluvoxamina.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen formulaciones mejoradas que comprenden atomoxetina tales como, por ejemplo, formulaciones de liberación controlada que incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de cera, formulaciones recubiertas por compresión, formulaciones fácilmente administrables, formulaciones de tecnología de bomba osmótica y formulaciones de combinación.

Un tipo de formulación descrita en el presente documento es una formulación de liberación controlada. Las formulaciones de liberación controlada, tales como las formulaciones de acción prolongada que pueden administrarse una vez al día o incluso menos frecuentemente, son particularmente deseables para la atomoxetina. Las formulaciones de liberación controlada pueden proporcionar muchos beneficios terapéuticos inherentes que no se consiguen con las preparaciones de liberación inmediata de acción corta correspondientes. Para algunos pacientes con trastorno por déficit de atención, los niveles en sangre de un medicamento para TDA deben mantenerse a un nivel terapéuticamente eficaz para proporcionar alivio sintomático. A menos que se administre

cuidadosamente terapia con fármaco de acción rápida convencional a intervalos frecuentes para mantener niveles en sangre en estado estacionario eficaces de atomoxetina, se producen picos y valles en el nivel en sangre de atomoxetina debido a la rápida absorción, secreción sistémica del compuesto y por la inactivación metabólica, produciendo así problemas especiales en el mantenimiento de la eficacia. Adicionalmente, el cumplimiento del

5

Las formulaciones de liberación controlada de atomoxetina pueden formularse usando tecnología de bomba osmótica. Esta tecnología usa presión osmótica para administrar la atomoxetina a una tasa controlada. Las formulaciones de dosificación por bomba osmótica incluyen una membrana semi-permeable que rodea un núcleo que contiene al menos dos componentes, un componente que comprende la atomoxetina, el otro que comprende una capa de empuje osmótico, tal como un polímero osmóticamente activo. Algún tiempo después de tragar la forma de dosificación, el agua entra en la membrana haciendo que se hinche la capa de empuje, liberando la atomoxetina a una tasa controlada por un orificio perforado por láser en la membrana. Por tanto, la tecnología de bomba osmótica puede ser útil en ciertas formulaciones de atomoxetina.

10

15

Las formulaciones de liberación sostenida de atomoxetina pueden administrarse una vez al día o incluso menos frecuentemente. Las formulaciones de liberación sostenida pueden basarse en tecnología de matriz. En esta tecnología, la atomoxetina se incorpora en un excipiente que constituye un núcleo no disgregante llamado una matriz. La difusión de la atomoxetina se produce por el núcleo.

20

Una formulación de liberación sostenida preferida es una que no comprende un agente gelificante. Las formulaciones con agentes gelificantes no prolongan la liberación más allá de aproximadamente cinco horas debido al desgaste del gel cuando se hidrata completamente en el tubo gastrointestinal. Además, presentan diferentes características de liberación cuando se administran con comida.

25

Se proporcionan formas de dosificación de liberación semi-retardada, que son un tipo de forma de dosificación de liberación pulsada, de atomoxetina. Tales formas de dosificación proporcionan una dosificación moderada inmediatamente después de la administración y una mayor dosificación algunas horas después de la administración. Tales formas de dosificación de liberación semi-retardada son particularmente útiles para proporcionar una concentración en plasma de atomoxetina moderada tras la administración AM y una mayor concentración en plasma de atomoxetina en la tarde o noche.

30

En otras circunstancias puede desearse controlar precisamente los niveles en plasma de atomoxetina durante varias horas después de la administración. Las formulaciones de liberación pulsada, que contienen alguna combinación de formulaciones de liberación inmediata, de liberación sostenida y de liberación retardada en la misma forma de dosificación, pueden usarse en lugar de múltiples dosificaciones inmediatas y de liberación sostenida en tales situaciones. Otros tipos de formulaciones de liberación por pulsos, que están hechas a medida para proporcionar un perfil de nivel en plasma particular, son útiles en otros tipos de situaciones clínicas.

35

También son deseables formulaciones recubiertas entéricas que protegen el estómago contra los efectos irritantes de la atomoxetina. Tales formulaciones pueden recubrirse con una composición que es no tóxica e incluye un polímero entérico farmacéuticamente aceptable que es predominantemente soluble en el líquido intestinal, pero sustancialmente insoluble en los jugos gástricos.

40

Otro asunto es que las presentes formulaciones de comprimido pueden ser inadecuadas para pacientes juveniles que requieren formas de dosificación que sean fáciles de tragar. Por tanto, son deseables formulaciones fácilmente administradas, tales como comprimidos masticables, formas de rociado, formulaciones líquidas, formulaciones de sabor enmascarado y comprimidos de rápida disolución.

45

Los pacientes que padecen trastorno por déficit de atención frecuentemente toman múltiples medicaciones para controlar eficazmente sus síntomas. Las combinaciones que contienen atomoxetina y también contienen uno o varios de los otros agentes activos normalmente prescritos para pacientes que padecen trastorno por déficit de atención son convenientes para la administración y también mejoran el cumplimiento del paciente. Por ejemplo, los pacientes con trastorno por déficit de atención frecuentemente reciben estimulantes, antidepresivos tricíclicos, estabilizadores del estado de ánimo, agonistas alfa-adrenérgicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Por tanto, se desean formulaciones que incorporen tanto atomoxetina como uno o más de estos otros agentes activos en formas de dosificación única.

50

Descripción y terminología química

El uso de los términos “un” y “una” y “el” y “la” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” deben interpretarse como términos de extremo abierto (es decir, que significan “que incluye, pero no se limitan a”), a menos que se indique lo contrario. La recitación de intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir de procedimiento de

55

abreviatura para referirse individualmente a cada valor separado que está dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en el presente documento. Todos los procedimientos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, está previsto simplemente para iluminar mejor la invención y no posee una limitación sobre el alcance de la invención, a menos que se reivindique de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

El término "agente activo" pretende incluir solvatos (incluyendo hidratos) del compuesto o sal libre, formas cristalinas y no cristalinas, además de diversos polimorfos. A menos que se especifique de otro modo, el término "agente activo" se usa en el presente documento para indicar atomoxetina o una sal de la misma. Por ejemplo, un agente activo puede incluir todos los isómeros ópticos del compuesto y todas las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tanto solos como en combinación.

A menos que se especifique de otro modo, o se indique claramente por el texto, "atomoxetina" incluye tanto la base libre de atomoxetina, (-)-*N*-metil-3-fenil-3-(*o*-toliloxi)-propilamina, como todas las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto. La sal de atomoxetina preferida es el clorhidrato de atomoxetina. El término "atomoxetina o sus sales" indica las sales farmacéuticamente aceptables de atomoxetina.

Ciertas formulaciones descritas en el presente documento pueden estar "recubiertas". El recubrimiento puede ser un recubrimiento adecuado, tal como un recubrimiento funcional o no funcional, o múltiples recubrimientos funcionales y/o no funcionales. "Recubrimiento funcional" pretende incluir un recubrimiento que modifica las propiedades de liberación de la formulación total, por ejemplo, un recubrimiento de liberación sostenida. "Recubrimiento no funcional" pretende incluir un recubrimiento que no es un recubrimiento funcional, por ejemplo, un recubrimiento cosmético. Un recubrimiento no funcional puede tener algún impacto sobre la liberación de la atomoxetina debido a la disolución inicial, hidratación, perforación del recubrimiento, etc., pero no se consideraría que fuera una desviación significativa de la composición no recubierta.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluye derivados de los compuestos desvelados, en las que el compuesto parental se modifica por preparación de sales de adición de ácido o de base no tóxicas de las mismas, y adicionalmente se refiere a solvatos farmacéuticamente aceptables, que incluyen hidratos de tales compuestos y tales sales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales de adición alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas y las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, sales de ácidos no tóxicos incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; otras sales inorgánicas aceptables incluyen sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; y sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores. Sales orgánicas farmacéuticamente aceptables incluye sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en la que n es 0-4, y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de *N,N'*-dibenciletilendiamina y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

"Forma de dosificación oral" pretende incluir una forma de dosificación unitaria prescrita o prevista para administración por vía oral. Una forma de dosificación oral puede o puede no comprender una pluralidad de subunidades tales como, por ejemplo, microcápsulas o microcomprimidos, envasados para administración en una dosis única.

"Forma administrable" pretende incluir formas de liberación inmediata, de liberación controlada y de liberación sostenida. Ciertas formas de liberación pueden caracterizarse por su perfil de disolución. "Perfil de disolución" como se usa en el presente documento significa una representación de la cantidad acumulada de principio activo liberado en función del tiempo. El perfil de disolución puede medirse utilizando la prueba de liberación de fármaco <724>, que incorpora la prueba patrón USP 26 (Prueba <711>). Un perfil se caracteriza por las condiciones de prueba seleccionadas. Por tanto, el perfil de disolución puede generarse en un tipo de aparato preseleccionado, velocidad del eje, temperatura, volumen y pH del medio de disolución.

Un primer perfil de disolución puede medirse a un nivel de pH que se aproxima al del estómago. Un segundo perfil de disolución puede medirse a un nivel de pH que se aproxima al de un punto en el intestino o varios niveles de pH que se aproximan a múltiples puntos en el intestino.

- Un pH altamente ácido puede simular el estómago y un pH menos ácido a básico puede simular el intestino. Por el término "pH altamente ácido" se indica un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. Por el término "pH menos ácido a básico" se indica un pH de superior a aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5, preferentemente aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5. Puede usarse un pH de aproximadamente 1,2 para simular el pH del estómago. Puede usarse un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5, preferentemente aproximadamente 6,8, para simular el pH del intestino.
- Las formas de liberación también pueden caracterizarse por sus parámetros farmacocinéticos. "Parámetros farmacocinéticos" son parámetros que describen las características *in vivo* de la atomoxetina con el tiempo que incluyen, por ejemplo, las características de disolución *in vivo* y la concentración en plasma de atomoxetina. Por "C_{máx}" se indica la concentración medida de atomoxetina en el plasma a la mayor concentración observada. Por "C₂₄" se indica la concentración de atomoxetina en el plasma a aproximadamente 24 horas. El término "T_{máx}" se refiere al tiempo en el que la concentración de atomoxetina en el plasma es la mayor. "ABC" es el área bajo la curva de una gráfica de la concentración de atomoxetina (normalmente concentración en plasma) frente al tiempo, medida de vez en cuando.
- Por "forma secuestrada" se indica un componente que no es liberado o no es liberado en una hora después de que se administre por vía oral la forma de dosificación intacta que comprende atomoxetina. El término "sustancialmente no liberado" pretende incluir el componente que podría ser liberado en una pequeña cantidad, en tanto que la cantidad liberada no afecte o no afecte significativamente la eficacia cuando la forma de dosificación es administrada por vía oral a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, según se desee.
- Por "liberación instantánea" se indica una forma de dosificación diseñada para garantizar la rápida disolución del agente activo modificando la forma cristalina normal del agente activo para obtener una disolución más rápida.
- Por "liberación inmediata" se indica una forma de liberación convencional o no modificada en la que más de o igual a aproximadamente el 50% o más preferentemente aproximadamente el 75% de la atomoxetina es liberada en el plazo de dos horas desde la administración, preferentemente en el plazo de una hora desde la administración.
- Por "liberación controlada" se indica una forma de dosificación en la que la liberación de atomoxetina es controlada o modificada durante un periodo de tiempo. Controlada puede significar, por ejemplo, liberación sostenida, retardada o pulsada en un momento particular. Alternativamente, controlada puede significar que la liberación de atomoxetina se prolonga durante más de lo que sería en una dosificación de liberación inmediata durante, es decir, al menos durante varias horas.
- Por "liberación retardada" se indica que hay un retardo de tiempo antes de que se alcancen niveles significativos en plasma de atomoxetina. Una atomoxetina de liberación retardada evita un estallido inicial de atomoxetina, o puede formularse de manera que se evite la liberación de atomoxetina en el estómago.
- Una formulación de "liberación pulsada" puede contener una combinación de formulaciones de liberación inmediata, de liberación sostenida y/o de liberación retardada en la misma forma de dosificación. Una formulación "de liberación semi-retardada" es una formulación de liberación pulsada en la que una dosificación moderada se proporciona inmediatamente después de la administración y otra dosificación algunas horas después de la administración.
- "Liberación sostenida" o "liberación prolongada" pretende incluir la liberación de atomoxetina a una tasa tal que los niveles en sangre (por ejemplo, plasma) se mantienen dentro de un intervalo terapéutico, pero por debajo de niveles tóxicos durante al menos aproximadamente 8 horas, preferentemente al menos aproximadamente 12 horas después de la administración en el estado estacionario. El término "estado estacionario" significa que se ha alcanzado un nivel en plasma para un agente activo dado, tal como atomoxetina, y que se mantiene con dosis posteriores del fármaco a un nivel que es o está por encima del nivel terapéutico eficaz mínimo y está por debajo del nivel en plasma tóxico mínimo para un agente activo dado.
- "Subunidad" pretende incluir una composición, mezcla, partícula, etc., que puede proporcionar una forma de dosificación oral sola o cuando se combina con otras subunidades. Por "parte de la misma subunidad" pretende referirse a una subunidad que comprende ciertos componentes. Por ejemplo, una subunidad que comprende atomoxetina y un principio activo adicional puede ponerse junto con subunidades adicionales en una cápsula para proporcionar una forma de dosificación oral.
- El término "termo-sensible" como se usa en el presente documento incluye composiciones termoplásticas que pueden ablandarse, o volverse dispensables en respuesta a calor y endurecerse de nuevo cuando se enfrían. El término también incluye composiciones termotrópicas que pueden experimentar un cambio en respuesta a la aplicación de energía en un modo de gradiente. Estas composiciones son sensibles a la temperatura en su respuesta a la aplicación o extracción de energía. En ciertas realizaciones, las composiciones termo-sensibles poseen la propiedad física de presentar propiedades de sólidos, o similares a sólidos, a temperaturas de hasta aproximadamente 32°C, y se vuelven fluidas, semisólidas o viscosas cuando están a temperaturas por encima de aproximadamente 32°C, normalmente en el intervalo de aproximadamente 32°C a aproximadamente 40°C. Las composiciones termo-sensibles, que incluyen vehículos termo-sensibles, tienen la propiedad de fundirse, disolverse, experimentar disolución, reblandecerse o licuarse y así formar una composición dispensable a las temperaturas

elevadas. El vehículo termo-sensible puede ser lipófilo, hidrófilo o hidrófobo. Otra propiedad de un vehículo termo-sensible es su capacidad para mantener la estabilidad del agente contenido en su interior durante el almacenamiento y durante la administración del agente. Una composición termo-sensible puede ser fácilmente secretada, metabolizada o asimilada tras ser dispensada a un entorno biológico.

- 5 Por agente activo "soluble en agua" se indica un agente activo, que incluye el clorhidrato de atomoxetina, y otros agentes activos que pueden usarse en combinación con atomoxetina que son al menos ligeramente solubles en agua (por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml a 25°C). Preferentemente, todos los agentes activos son moderadamente solubles en agua (por ejemplo, menos de aproximadamente 100 mg/ml a 25°C), o altamente solubles en agua (por ejemplo, más de aproximadamente 100 mg/ml a 25°C).
- 10 Por agente activo "insoluble en agua" o "malamente soluble" se indica un agente que tiene una solubilidad en agua inferior a 1 mg/ml, y en algunos casos incluso inferior a 0,1 mg/ml.

Por "STRATTERA" se indica la forma de marca registrada de clorhidrato de atomoxetina comercializado por Eli Lilly, Indianápolis, IN, descrito en el prospecto de la FDA, NDA 21-411, para este compuesto.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN: PROPIEDADES DE LIBERACIÓN

- 15 Las formas de dosificación que comprenden atomoxetina pueden caracterizarse por las propiedades de liberación de la formulación. Ciertas formas de dosificación pueden ser formulaciones de liberación dirigida en las que la liberación se produce en un segmento particular del tubo gastrointestinal, por ejemplo, en el intestino delgado. Alternativamente, las formas de dosificación pueden ser formas de dosificación de liberación inmediata o modificada en las que la tasa de liberación de atomoxetina está regulada en la corriente sanguínea.

20 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN INMEDIATA

- Una forma de dosificación de liberación inmediata es una en la que las propiedades de liberación del fármaco de la forma de dosificación están esencialmente sin modificar. Las formas de dosificación de liberación inmediata generalmente también tienen perfiles de disolución en cualquier medio dado que esté sin modificar de aquellos de atomoxetina sola en el mismo medio. Una forma de dosificación de liberación inmediata preferentemente produce la
- 25 administración de más o igual de aproximadamente el 50% o más preferentemente más o igual de aproximadamente el 75% atomoxetina en el plazo de aproximadamente 2 horas desde la administración, preferentemente en el plazo de 1 hora desde la administración. Una forma de dosificación de liberación inmediata puede contener excipientes opcionales, mientras que los excipientes no prolongan significativamente el tiempo de liberación del fármaco.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

- 30 Una forma de liberación sostenida es una forma adecuada para proporcionar la liberación controlada de atomoxetina durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 8 horas, 12 horas, 24 horas). Las formas de dosificación de liberación sostenida de atomoxetina pueden liberar atomoxetina a una tasa independiente del pH, por ejemplo, aproximadamente pH 1,2 a aproximadamente 7,5. Alternativamente, las formas de dosificación de liberación sostenida pueden liberar el agente activo a una tasa dependiente del pH, por ejemplo, una menor tasa de liberación
- 35 a pH 1,2 y una mayor tasa de liberación a pH 7,5. Preferentemente, la forma de liberación sostenida evita la "absorción rápida", la producción de un aumento rápido en la concentración en sangre o plasma de atomoxetina, tras la administración por vía oral. La forma de dosificación oral de liberación sostenida puede formularse para proporcionar una duración elevada de la acción terapéutica que permita la eficaz dosificación una vez al día. Generalmente, en una forma de dosificación de liberación sostenida, la liberación de atomoxetina se prolonga más,
- 40 es decir, por varias horas, que la liberación de atomoxetina de la forma de dosificación de liberación inmediata.

- Una forma de dosificación de liberación sostenida comprende generalmente un material de retardo de la liberación. El material de retardo de la liberación puede estar, por ejemplo, en forma de una matriz o un recubrimiento. La atomoxetina en forma de liberación sostenida puede ser, por ejemplo, una partícula de atomoxetina que se combina con un material de retardo de la liberación. El material de retardo de la liberación es un material que permite la
- 45 liberación de la atomoxetina a una tasa sostenida en un medio acuoso. El material de retardo de la liberación puede elegirse selectivamente de forma que se logre, en combinación con las otras propiedades establecidas, una tasa de liberación *in vitro* deseada.

- Los materiales de retardo de la liberación pueden ser polímeros hidrófilos y/o hidrófobos. Los materiales de retardo de la liberación incluyen, por ejemplo, polímeros acrílicos, alquilcelulosas, shellac, zeína, aceite vegetal hidrogenado,
- 50 aceite de ricino hidrogenado y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. La forma de dosificación oral puede contener entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 80% (en peso) del material de retardo de la liberación. Polímeros acrílicos adecuados incluyen, por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico-alquilamida,
- 55 poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. El polímero acrílico puede

comprender un copolímero de metacrilato descrito en NF XXIV como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

Alquilcelulosas adecuadas incluyen, por ejemplo, etilcelulosa. Aquellos expertos en la materia apreciarán que otros polímeros celulósicos, que incluyen otros polímeros alquilcelulósicos, pueden estar sustituidos para parte o toda la etilcelulosa.

Otros materiales hidrófobos adecuados son insolubles en agua con tendencias hidrófilas más o menos pronunciadas. El material hidrófobo puede tener un punto de fusión de aproximadamente 30°C a aproximadamente 200°C, más preferentemente aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol de laurilo, miristilo, estearilo, cetilo o preferentemente cetosteárilico), ácidos grasos, que incluyen ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico, materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen esqueletos de hidrocarburo, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Ceras adecuadas incluyen cera de abeja, glucocera, cera de ricino, cera carnauba y sustancias similares a cera, por ejemplo, material normalmente sólido a temperatura ambiente y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, y combinaciones que comprenden una o más de las ceras anteriores.

En otros casos, el material de retardo de la liberación puede comprender hidrocarburos digeribles, de cadena larga (por ejemplo, C₈ - C₅₀, preferentemente C₁₂ - C₄₀), sustituidos o sin sustituir, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Pueden usarse hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 90°C. De estos materiales de hidrocarburo de cadena larga se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta aproximadamente el 60% en peso de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

Además, la matriz de liberación sostenida puede contener hasta el 60% en peso de al menos un polialquilenglicol.

Alternativamente, el material de retardo de la liberación puede comprender ácido poliláctico, ácido poliglicólico, o un co-polímero de ácido láctico y glicólico.

Opcionalmente pueden usarse agentes modificadores de la liberación que afectan las propiedades de liberación del material de retardo de la liberación. El agente modificador de la liberación puede servir, por ejemplo, de formador de poros. El formador de poros puede ser orgánico o inorgánico, e incluye materiales que pueden disolverse, extraerse o filtrarse del recubrimiento en el entorno de uso. El formador de poros puede comprender uno o más polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, policarbonatos que comprenden poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los grupos carbonato se reproducen en la cadena de polímero, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes modificadores de la liberación anteriores. Alternativamente, el formador de poros puede ser una molécula pequeña tal como lactosa, o estearatos metálicos, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes modificadores de la liberación anteriores.

El material de retardo de la liberación también puede incluir opcionalmente otros aditivos tales como un agente promotor de la erosión (por ejemplo, almidón y gomas); y/o un polímero semi-permeable. Además de los componentes anteriores, una forma de dosificación de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes granulares, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. El material de retardo de la liberación también puede incluir un medio de salida que comprende al menos un canal, orificio o similares. El canal puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

La forma de dosificación de liberación sostenida que comprende atomoxetina y un material de retardo de la liberación puede prepararse por una técnica adecuada para preparar formas de dosificación de atomoxetina como se describe en detalle más adelante. La atomoxetina y el material de retardo de la liberación pueden prepararse, por ejemplo, por técnicas de granulación en húmedo, técnicas de extrusión en masa fundida, etc. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida puede ser ventajoso incorporar un material hidrófobo adicional.

La atomoxetina en forma de liberación sostenida puede incluir una pluralidad de sustratos que comprenden el principio activo, sustratos que están recubiertos con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende un material de retardo de la liberación. Por tanto, las preparaciones de liberación sostenida pueden prepararse conjuntamente con un sistema multiparticulado tal como perlas, perlas de resina de intercambio iónico, esferoides, microesferas, semillas, pellas, gránulos y otros sistemas multiparticulados con el fin de obtener una liberación sostenida deseada de atomoxetina. El sistema multiparticulado puede presentarse en una cápsula u otra forma de dosificación unitaria adecuada.

En ciertos casos puede usarse más de un sistema multiparticulado, presentando cada uno características diferentes, tales como dependencia del pH de la liberación, tiempo para la liberación en diversos medios (por ejemplo, ácido, base, líquido intestinal simulado), liberación *in vivo*, tamaño y composición.

En algunos casos, un agente esferonizante, junto con el principio activo, puede esferonizarse para formar esferoides. La celulosa microcristalina y la lactosa hidratada impalpable son ejemplos de tales agentes. Adicionalmente (o alternativamente), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, preferentemente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En esta formulación, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material insoluble en agua tal como una cera, tanto solo como en mezcla con un alcohol graso, o shellac o zeína.

Pueden prepararse esferoides o perlas, recubiertos con un principio activo, por ejemplo, disolviendo o dispersando el principio activo en un disolvente y luego pulverizando la disolución sobre un sustrato, por ejemplo, esferas de azúcar NF21, 18/20 de malla, usando un inserto de Wurster. Opcionalmente, también se añaden componentes adicionales antes de recubrir las perlas con el fin de ayudar en la unión del principio activo a los sustratos, y/o para colorar las perlas resultantes, etc. El sustrato-material activo resultante puede opcionalmente recubrirse con una material de barrera para separar la atomoxetina del siguiente recubrimiento de material, por ejemplo, material de retardo de la liberación. Preferentemente, el material de barrera es un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede usarse cualquier formador de película conocido en la técnica. Preferentemente, el material de barrera no afecta la tasa de disolución del producto final.

Para obtener una liberación sostenida de la atomoxetina de un modo suficiente para proporcionar un efecto antipsicótico durante duraciones sostenidas, el sustrato que comprende atomoxetina puede recubrirse con una cantidad de material de retardo de la liberación suficiente para obtener un nivel de aumento de peso de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30%, aunque el recubrimiento puede comprender mayor o menor porcentaje en peso dependiendo de las propiedades físicas de la atomoxetina o su sal particular y la tasa de liberación deseada, entre otras cosas. Además, puede usarse más de un material de retardo de la liberación en el recubrimiento, además de diversos otros excipientes farmacéuticos.

Por tanto, el material de retardo de la liberación puede estar en forma de un recubrimiento de película que comprende una dispersión de un polímero hidrófobo. Disolventes normalmente usados para la aplicación del recubrimiento de retardo de la liberación incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, metanol, etanol, cloruro de metileno y combinaciones que comprenden uno o más de los disolventes anteriores.

Además, el perfil de liberación sostenida de la liberación de atomoxetina en las formulaciones (tanto *in vivo* como *in vitro*) puede alterarse, por ejemplo, usando más de un material de retardo de la liberación, variando el espesor del material de retardo de la liberación, cambiando el material de retardo de la liberación particular usado, alterando las cantidades relativas de material de retardo de la liberación, alterando el modo en el que el plastificante se añade (por ejemplo, cuando el recubrimiento de liberación sostenida se deriva de una dispersión acuosa de polímero hidrófobo), variando la cantidad de plastificante con respecto a material retardante, por la inclusión de componentes o excipientes adicionales, alterando el procedimiento de fabricación, etc.

Además de o en lugar de estar presente en una matriz, el agente de retardo de la liberación puede estar en forma de un recubrimiento. Opcionalmente, las formas de dosificación pueden recubrirse, o una cápsula de gelatina puede recubrirse adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos en el presente documento. Tales recubrimientos son particularmente útiles cuando la subunidad comprende atomoxetina en forma liberable, pero no en forma de liberación sostenida. Los recubrimientos pueden incluir una cantidad suficiente de un material hidrófobo para obtener el aumento de peso de la forma de dosificación de aproximadamente 2 a aproximadamente el 30 por ciento, aunque el recubrimiento puede aumentar el peso de la forma de dosificación un mayor porcentaje dependiendo de las propiedades físicas de la atomoxetina o la sal de atomoxetina particular utilizada y la tasa de liberación deseada, entre otras cosas.

Las formulaciones de liberación sostenida liberan preferentemente lentamente la atomoxetina, por ejemplo, cuando se ingiere y se expone a los líquidos gástricos, y luego a los líquidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones pueden alterarse, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, por ejemplo, material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto a material hidrófobo, por la inclusión de componentes o excipientes adicionales, alterando el procedimiento de fabricación, etc.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA

Las formas de dosificación de liberación retardada proporcionan un retardo en el tiempo antes de alcanzarse niveles en plasma significativos de atomoxetina. Una formulación de liberación retardada de atomoxetina puede evitar un estallido inicial de atomoxetina (es decir, "absorción rápida"), o pueden formularse de manera que se evite la liberación de la atomoxetina en el estómago y se efectúe la absorción en el intestino delgado.

Los comprimidos de liberación retardada pueden comprender un núcleo, un primer recubrimiento y opcionalmente un segundo recubrimiento. El núcleo puede incluir atomoxetina y excipientes, notablemente un lubricante, y un aglutinante y/o una carga, y opcionalmente un deslizante, además de otros excipientes.

Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, aceite mineral (en PEG), etc. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polímero soluble en agua tal como almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), etc. Ejemplos de cargas adecuadas incluyen

lactosa, celulosa microcristalina, etc. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio (AEROSIL, Degussa).

El núcleo puede contener, por peso seco, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 98% de atomoxetina o una sal de la misma, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% de lubricante, y de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 1,5% de aglutinante o carga.

- 5 En ciertos casos, el núcleo puede contener, por peso seco, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 98% de atomoxetina o una sal de la misma, aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% de lubricante, y aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20% de aglutinante o carga.

10 El primer recubrimiento puede ser, por ejemplo, un recubrimiento semi-permeable para lograr la liberación retardada de atomoxetina. El primer recubrimiento puede comprender un polímero formador de película insoluble en agua, junto con un plastificante y un polímero soluble en agua. El polímero formador de película insoluble en agua puede ser un éter de celulosa, tal como etilcelulosa, un éster de celulosa, tal como acetato de celulosa, poli(alcohol vinílico), etc. Un polímero formador de película adecuado es etilcelulosa (disponible de Dow Chemical bajo el nombre comercial ETHOCEL). Opcionalmente también pueden estar presentes otros excipientes en el primer recubrimiento como, por ejemplo, derivados de ácido acrílico (tal como EUDRAGIT, Rohm Pharma), pigmentos, etc.

15 El primer recubrimiento puede contener de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 85% de polímero formador de película insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa), aproximadamente el 10 a aproximadamente el 75% de polímero soluble en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30% de plastificante. Las proporciones relativas de componentes, notablemente la relación de polímero formador de película insoluble en agua con respecto a polímero soluble en agua, pueden variarse dependiendo del perfil de liberación que vaya a obtenerse (en el que generalmente se obtiene una liberación más retardada con una mayor cantidad de polímero formador de película insoluble en agua).

La relación de peso del primer recubrimiento con respecto al núcleo de comprimido puede ser aproximadamente 1:30 a aproximadamente 3:10, preferentemente aproximadamente 1:10.

25 El segundo recubrimiento opcional puede diseñarse para proteger el núcleo del comprimido recubierto de la puesta en contacto con jugo gástrico, previniéndose así un efecto de la comida. El segundo recubrimiento puede comprender un polímero entérico del tipo metacrílico y opcionalmente un plastificante. El segundo recubrimiento puede contener, en peso, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 95% de polímero entérico (por ejemplo EUDRAGIT L30D-55, Degussa, Piscataway, NJ) y aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60% de plastificante (por ejemplo, citrato de trietilo, polietilenglicol). Las proporciones relativas de componentes, notablemente la relación de polímero metacrílico con respecto a plastificante, pueden variarse según procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia de la formulación farmacéutica.

35 Un procedimiento para preparar una forma de dosificación de liberación retardada de atomoxetina comprende fabricar un núcleo por, por ejemplo, técnicas de granulación en húmedo o seco. Alternativamente, la atomoxetina y el lubricante pueden mezclarse en un granulador y calentarse hasta el punto de fusión del lubricante para formar gránulos. Esta mezcla puede entonces mezclarse con una carga adecuada y comprimirse en comprimidos. Alternativamente, la atomoxetina y un lubricante (por ejemplo, aceite mineral en PEG) puede mezclarse en un granulador, por ejemplo, un granulador de lecho fluidizado y luego en comprimidos. Los comprimidos pueden formarse por técnicas convencionales, por ejemplo, en una prensa (rotatoria) (por ejemplo, KILIAN) equipada con punzones adecuados. Los comprimidos resultantes se denominan en lo sucesivo núcleos de comprimido.

40 El proceso de recubrimiento puede ser del siguiente modo. Se disuelven etilcelulosa y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 1450) en un disolvente tal como etanol; luego se añade polivinilpirrolidona. La disolución resultante se pulveriza sobre los núcleos de comprimido usando una bandeja de recubrimiento o un aparato de lecho fluidizado.

45 El procedimiento para aplicar el segundo recubrimiento puede ser del siguiente modo. Se disuelven citrato de trietilo y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 1450) en un disolvente tal como agua; luego se añade la dispersión de polímero metacrílico. Si está presente, puede añadirse dióxido de silicio como suspensión. La disolución resultante se pulveriza sobre los núcleos de comprimidos recubiertos usando una bandeja de recubrimiento o un aparato de lecho fluidizado.

La relación de peso del segundo recubrimiento con respecto al núcleo de comprimido recubierto es aproximadamente 1:30 a aproximadamente 3:10, preferentemente aproximadamente 1:10.

50 Una forma de dosificación de liberación retardada a modo de ejemplo comprende un núcleo que contiene atomoxetina, poli(alcohol vinílico) y behenato de glicerilo; un primer recubrimiento de etilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol, y un segundo recubrimiento de co-polímero de ácido metacrílico tipo C, citrato de trietilo, polietilenglicol, y que contiene opcionalmente dióxido de silicio.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN PULSADA

Una formulación de liberación pulsada puede contener una combinación de formulaciones de liberación inmediata, de liberación sostenida y/o de liberación retardada en la misma forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación de liberación pulsada de atomoxetina puede proporcionar un aumento en la concentración en plasma poco después de la administración AM, seguido por un segundo máximo en la concentración en plasma varias horas después, preferentemente en la tarde noche.

Una forma de dosificación de liberación pulsada a modo de ejemplo puede proporcionar al menos una parte de la dosis con una liberación retardada pulsada del fármaco y otra parte de formulación con liberación rápida o inmediata. La liberación retardada inmediata y pulsada del fármaco puede lograrse según principios diferentes, tales como por pellas o comprimidos de capas múltiples de dosis única, por pellas o comprimidos de capas múltiples de múltiples dosis, o por dos o más fracciones diferentes de pellas o comprimidos de capas múltiples de dosis única o de múltiples dosis, opcionalmente en combinación con pellas o comprimidos que tienen liberación instantánea. Las pellas de capas múltiples de múltiples dosis pueden cargarse en una cápsula o comprimirse junto con excipientes de comprimido en un comprimido de múltiples unidades. Alternativamente, puede prepararse un comprimido de capas múltiples de múltiples dosis.

Pueden prepararse pellas o comprimidos de capas múltiples de dosis única que dan un único pulso de liberación retardada del fármaco. La pellas o comprimidos de capas múltiples de dosis única pueden comprender un material de núcleo, opcionalmente de capas múltiples sobre una semilla/esfera, comprendiendo el material de núcleo atomoxetina junto con una sustancia hinchable en agua; una capa de control del tiempo de demora circundante, y una capa de recubrimiento externa posicionada para cubrir la capa de control del tiempo de demora. Alternativamente, las pellas o comprimidos de capas múltiples pueden comprender un material de núcleo que comprende atomoxetina; una capa circundante que comprende una sustancia hinchable en agua; una capa de control del tiempo de demora circundante; y una capa de recubrimiento externa posicionada para cubrir la capa de control del tiempo de demora.

Las pellas o comprimidos de capas múltiples de múltiples dosis que dan dos o más pulsos de liberación retardada del fármaco pueden prepararse comprendiendo un material de núcleo, opcionalmente de capas múltiples, sobre una semilla/esfera que comprende atomoxetina y una sustancia hinchable en agua, una capa de control del tiempo de demora circundante, una capa que comprende atomoxetina opcionalmente junto con una sustancia hinchable en agua; opcionalmente una capa de separación que es soluble en agua o que se disgrega rápidamente en agua; y una capa de recubrimiento externa. Alternativamente, una pella o comprimido de capas múltiples de múltiples dosis puede comprender un material de núcleo, opcionalmente de capas múltiples, sobre una semilla/esfera, que comprende atomoxetina; una capa circundante que comprende una sustancia hinchable en agua; una capa de control del tiempo de demora circundante; una capa que comprende atomoxetina; opcionalmente una capa de separación; y una capa de recubrimiento externa.

El material de núcleo que comprende atomoxetina puede prepararse tanto disponiendo en capas el fármaco sobre una semilla tal como, por ejemplo, una semilla de esfera de azúcar, como por extrusión/esferonización de una mezcla que comprende el fármaco y excipientes farmacéuticamente aceptables. También es posible preparar el material de núcleo usando tecnología de comprimidos, es decir, compresión de los gránulos de fármaco y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables en un núcleo de comprimido. Para pellas de los dos tipos, es decir, pellas de dosis única o de múltiples dosis que tienen el fármaco depositado sobre una semilla/esfera por disposición de capas, también es posible tener una capa opcional que comprende una sustancia hinchable en agua debajo de la capa que contiene el fármaco en el material de núcleo. Las semillas/esferas pueden ser insolubles en agua y comprender diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas, o ser solubles en agua y comprender diferentes sales inorgánicas, azúcares y otros materiales, solos o en mezclas. Además, las semillas/esferas pueden comprender atomoxetina en forma de cristales, aglomerados, compactos, etc. El tamaño de las semillas puede ser aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mm. Antes de disponerse las semillas en capas, la sustancia activa puede mezclarse con otros componentes para obtener las propiedades de manipulación y procesamiento preferidas y una concentración adecuada de la sustancia activa en la mezcla final.

Opcionalmente, un agente osmótico se dispone en el material de núcleo. Un agente osmótico tal es soluble en agua y proporcionará una presión osmótica en el comprimido. Ejemplos de agentes osmóticos son sulfato de magnesio, cloruro sódico, cloruro de litio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, carbonato sódico, sulfato de litio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, lactado de calcio, urea, succinato de magnesio, sacarosa o mezclas de los mismos.

Sustancias hinchables en agua adecuadas para las formas de dosificación son compuestos que pueden expandirse cuando se exponen a una disolución acuosa, tal como líquido gastro-intestinal. Una o más sustancias hinchables en agua pueden estar presentes en el material de núcleo junto con la atomoxetina y opcionalmente excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Alternativamente, una o más sustancias hinchables en agua están incluidas en una capa de hinchamiento aplicada sobre el material de núcleo. Como otra alternativa, la(s) sustancia(s) hinchable(s) también puede(n) estar presente(s) en una capa de hinchamiento opcional situada debajo de la capa que contiene el fármaco, si una semilla o esfera de capas múltiples se usa como material de núcleo.

La cantidad de la relación de sustancia(s) hinchable(s) en agua en la capa de hinchamiento o en el núcleo con respecto al material se elige de tal forma que el material de núcleo o la capa de hinchamiento en contacto con una disolución acuosa, tal como líquido gastro-intestinal, se expanda a un grado tal que se rompa la membrana de control del tiempo de demora circundante. También puede incluirse una sustancia hinchable en agua en la capa que comprende el fármaco de las pellas o comprimidos de capas múltiples para aumentar la tasa de disolución de la fracción de fármaco.

Sustancias adecuadas que puede usarse como sustancias hinchables en agua incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, por ejemplo L-HPC; polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), por ejemplo, KOLLIDON CL y POLYPLASDONE XL; carboximetilcelulosa sódica reticulada, por ejemplo, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE; glicolato sódico de almidón, por ejemplo, PRIMOJEL; carboximetilcelulosa sódica, por ejemplo, NYMCEL ZSB10; carboximetilalmidón de sodio, por ejemplo, EXPLOTAB; resinas de intercambio iónico, por ejemplo, DOWEX o AMBERLITE; celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL; almidones y almidón pregelatinizado, por ejemplo STARCH 1500, SEPSITAB ST200; formalina-caseína, por ejemplo PLAS-VITA, y combinaciones que comprenden una o más de las sustancias hinchables en agua anteriores.

La capa de control del tiempo de demora puede ser una membrana semipermeable que comprende un polímero resistente al agua que es semipermeable para una disolución acuosa, tal como líquido gastro-intestinal. Polímeros adecuados son acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, copolímeros de ácido acrílico tales como EUDRAGIT RS o RL, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. El polímero puede comprender opcionalmente agentes formadores de poros tales como una sustancia soluble en agua, por ejemplo, sacarosa, sal; o un polímero soluble en agua, por ejemplo, polietilenglicol. También pueden incluirse excipientes farmacéuticamente aceptables tales como cargas y agentes que influyen en la fuerza de la membrana tales como talco, Aerosil o silicato de aluminio y sodio.

Hay al menos una capa de control del tiempo de demora presente en la forma de dosificación de liberación pulsada. La capa de control del tiempo de demora posicionada más próxima al material de núcleo interno se construye en forma de una membrana semipermeable que se romperá después de un tiempo deseado después de la ingestión. Un tiempo de demora deseado puede ajustarse por la composición y espesor de la capa. La cantidad de sustancias que formar una membrana semipermeable de rotura tal, es decir, una capa de control del tiempo de demora, pueden ser aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 25% del peso del material de núcleo que incluye sustancias de hinchamiento o una capa de hinchamiento, preferentemente aproximadamente del 2 a aproximadamente el 20% en peso.

La capa de control del tiempo de demora puede comprender una mezcla de etilcelulosa y talco. En algunas realizaciones, la mezcla contiene aproximadamente el 10% al 80% en peso/peso de talco.

Antes de aplicar la capa de recubrimiento externa sobre las pellas o comprimidos de capas múltiples, opcionalmente pueden cubrirse con una o más capas de separación que comprenden excipientes. Esta capa de separación separa la composición de las pellas o comprimidos de capas múltiples de la capa de recubrimiento entérico exterior. Materiales adecuados para la capa de separación opcional son compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores, en la capa de separación también pueden incluirse sustancias y otros aditivos.

Cuando la capa de separación opcional se aplica a las pellas o comprimidos de capas múltiples, pueden constituir un espesor variable. El espesor máximo de la capa de separación opcional está normalmente sólo limitado por las condiciones de procesamiento. La capa de separación puede servir de barrera a la difusión y puede actuar de zona de tamponamiento del pH. La capa de separación opcional puede mejorar la estabilidad química de la sustancia activa y/o las propiedades físicas de la forma de dosificación.

Finalmente, las pellas o comprimidos de capas múltiples se cubren por una o más capas de recubrimiento externas usando una técnica de recubrimiento adecuada. El material de la capa de recubrimiento externa puede dispersarse o disolverse en tanto agua como en disolventes orgánicos adecuados. Copolímeros de ácido metacrílico adecuados, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), acetato-trimelitato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, shellac u otro(s) polímero(s) de capa de recubrimiento adecuado(s).

Las capas que contienen el polímero aplicado, y especialmente las capas de recubrimiento externas, también pueden contener plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener propiedades mecánicas deseadas.

BIOEQUIVALENCIA

En algunos casos, las formulaciones descritas en el presente documento presentan preferentemente bioequivalencia con el producto terminado comercializado, por ejemplo, STRATTERA. La bioequivalencia se define como "la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y grado con el que el principio activo o resto activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas está disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se

administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado" (artículo 21 del CFR n° 320.1). Como se usa en el presente documento, la bioequivalencia de una forma de dosificación se determina según las pautas y criterios de la Agencia estadounidense del medicamento (FDA), que incluye "GUIDANCE FOR INDUSTRY BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS-GENERAL CONSIDERATIONS" disponible del U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), marzo de 2003 Revisión 1; y "GUIDANCE FOR INDUSTRY STATISTICAL APPROACHES TO ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE" DHHS, FDA, CDER, enero de 2001; y "STATISTICAL PROCEDURES FOR BIOEQUIVALENCE STUDIES USING A STANDARD TWO-TREATMENT Crossover DESIGN" DHHS, FDA, CDER, julio de 1992.

Secciones particularmente relevantes de las pautas incluyen:

Análisis farmacocinético de datos: El cálculo del área bajo la curva de la concentración en plasma-tiempo hasta la última concentración cuantificable (ABC_{0-T}) y hasta el infinito ($ABC_{0-\infty}$), $C_{\max}$, y $T_{\max}$ debe realizarse según técnicas convencionales.

Análisis estadístico de datos farmacocinéticos: los datos de log ABC y $C_{\max}$ transformados deben analizarse estadísticamente usando análisis de la varianza. Estos dos parámetros para el producto de prueba deben mostrarse dentro del 80-125% del producto de referencia usando el intervalo de confianza del 90%. Véase también la División de procedimientos estadísticos de orientación de bioequivalencia para estudios de bioequivalencia usando un diseño cruzado de dos tratamientos convencional.

Estudios de múltiples dosis: Como mínimo deben medirse los siguientes parámetros farmacocinéticos para la sustancia de interés en un estudio de bioequivalencia de múltiples dosis:

a. Área bajo la curva de la concentración en plasma/sangre - tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo T durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario (ABC_{0-T}) en la que T es el intervalo de dosificación.

b. Concentración de fármaco pico ($C_{\max}$) y el tiempo hasta la concentración de fármaco pico ($T_{\max}$), obtenido directamente a partir de los datos sin interpolación, después de administrar la última dosis.

c. Concentraciones de fármaco al final de cada intervalo de dosificación durante el estado estacionario ($C_{\min}$).

d. Concentración de fármaco promedio en el estado estacionario (C_{pr}), en la que $C_{pr} = ABC_{0-T}/T$.

e. Grado de fluctuación (GF) en el estado estacionario en el que $GF = 100\% \times (C_{\max} - C_{\min})/C_{pr}$. Las pruebas de logros de estado estacionario para los productos de prueba y de referencia deben presentarse en el informe del estudio de bioequivalencia.

Análisis estadístico - Se recomiendan procedimientos con modelos lineales generales paramétricos (teoría normal) para el análisis de datos farmacocinéticos derivados de los estudios de bioequivalencia *in vivo*. Debe realizarse un análisis de la varianza (ANOVA) en los parámetros farmacocinéticos ABC y $C_{\max}$ usando procedimientos de modelos lineales generales (GLM) de SAS (4) o un programa equivalente. Deben emplearse modelos estadísticos apropiados referentes al diseño del estudio de bioequivalencia. Por ejemplo, para un diseño de estudio cruzado aleatorizado de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias (2 x 2) convencional, el modelo incluye frecuentemente factores que tienen en cuenta las siguientes fuentes de variación:

1. Secuencia (algunas veces llamado grupo u orden)

2. Sujetos, anidados en secuencias

3. Periodo (o fase)

4. Tratamiento (algunas veces llamado fármaco o formulación)

El efecto de las secuencias debe probarse usando [Sujeto(secuencia)]cuadrático medio de la ANOVA como un término de error. Todos los otros efectos principales deben probarse contra el error residual (error cuadrático medio) de ANOVA. La declaración LSMEANS debe usarse para calcular los mínimos cuadrados para los tratamientos. La declaración ESTIMATE en SAS debe usarse para obtener cálculos aproximados para las diferencias ajustadas entre medias de tratamiento y el error estándar asociado a estas diferencias.

Las dos hipótesis unilaterales al nivel de significancia $\alpha = 0,05$ deben probarse para ABC y $C_{\max}$ construyendo el intervalo de confianza del 90% para la relación entre los promedios de prueba y de referencia.

Transformación logarítmica de datos farmacocinéticos:

Suposiciones estadísticas: Las suposiciones subyacentes a ANOVA son:

1. Aleatorización de muestras
2. Homogeneidad de varianzas
3. Aditividad (linealidad) del modelo estadístico
4. Independencia y normalidad de errores residuales

En estudios de bioequivalencia, estas suposiciones pueden interpretarse del siguiente modo:

1. Los sujetos elegidos para el estudio deben asignarse aleatoriamente a las secuencias del estudio.
2. Las varianzas asociadas a los dos tratamientos, además de entre los grupos de secuencias, deben ser iguales o al menos comparables.
3. Los efectos principales del modelo estadístico, tal como 25 sujetos, secuencia, periodo y efecto del tratamiento para un estudio cruzado 2 x 2 convencional deben ser aditivos. No debe haber interacciones entre estos efectos.
4. Los errores residuales del modelo deben distribuirse independientemente y normalmente. En otras palabras, los datos de estudios de bioequivalencia deben tener una distribución normal.

Si no se cumplen estas suposiciones se harán etapas adicionales antes del ANOVA que incluyen la transformación de datos para mejorar el ajuste de las suposiciones o el uso de una prueba estadística no paramétrica en lugar de ANOVA. Sin embargo, se sabe que las suposiciones de normalidad y varianza constante en el modelo de ANOVA son relativamente robustas, es decir, desviaciones pequeñas o moderadas de cada una (o ambas) de estas suposiciones no tendrán un efecto significativo sobre el resultado final.

FORMULACIONES A MODO DE EJEMPLO

Las diversas propiedades de liberación descritas anteriormente pueden lograrse en una variedad de formas diferentes. Formulaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, formulaciones de cera, formulaciones de recubrimiento por compresión, formulaciones fácilmente administradas, formas de dosificación de bomba osmótica, etc.

FORMULACIONES DE CERA

Una formulación de cera es una forma de dosificación sólida que comprende la atomoxetina o una sal de la misma, lo más preferentemente el clorhidrato de atomoxetina, en una matriz cerosa. La matriz cerosa puede prepararse fundiendo en caliente un material de cera adecuado y usando la masa fundida para granular el material de atomoxetina. El material de matriz comprende el material ceroso y la atomoxetina.

El material de cera puede ser, por ejemplo, una cera amorfa, una cera aniónica, una cera emulsionante aniónica, una cera blanqueante, una cera carnauba, una cera de ésteres cetílicos, una cera de abeja, una cera de ricino, una cera emulsionante catiónica, un cera emulsionante de cetrinida, una cera emulsionante, un behenato de glicerilo, una cera microcristalina, un cera no iónica, una cera emulsionante no iónica, una parafina, una cera de petróleo, una cera de espermaceti, una cera blanca, una cera amarilla y combinaciones que comprenden una o más de las ceras anteriores. Estas y otras ceras adecuadas son conocidas para aquellos expertos en la materia. Una cera de ésteres cetílicos, por ejemplo, tiene preferentemente un peso molecular de aproximadamente 470 a aproximadamente 490 y es una mezcla que contiene principalmente ésteres de alcoholes grasos saturados y ácidos grasos saturados. El material de cera puede comprender una cera carnauba, behenatos de glicerilo, cera de ricino y combinaciones que comprenden una o más de las ceras anteriores. Si el material ceroso sólo contiene cera carnauba y no se usa otro material ceroso, la matriz puede recubrirse con un recubrimiento funcional. Si el material ceroso incluye behenatos de glicerilo y cera carnauba, la matriz puede usarse sin un recubrimiento, pero puede tener tanto un recubrimiento cosmético como un recubrimiento funcional dependiendo del perfil de liberación preciso y el aspecto deseado.

El material de cera puede usarse de aproximadamente el 16% a aproximadamente el 35%, preferentemente de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 32%, más preferentemente de aproximadamente el 24% a aproximadamente el 31%, y lo más preferentemente de aproximadamente el 28% a aproximadamente el 29% del peso total del material de matriz. Si se usa una combinación de cera, por ejemplo, cera carnauba y behenato de glicerilo, las ceras componentes pueden usarse en una relación adecuada. Ciertas formulaciones incluyen el componente de material de cera de 100 a aproximadamente 85 partes de cera carnauba y de 0 a aproximadamente 15 partes de behenato de glicerilo. En formulaciones que tienen una combinación de cera carnauba y cera de ricino, por ejemplo, el componente de cera puede tener aproximadamente 100 a aproximadamente 85 partes de cera carnauba y 0 a aproximadamente 15 partes de cera de ricino. Si están presentes cera carnauba, behenato de glicerilo y cera de ricino, la cera carnauba puede comprender al menos aproximadamente el 85% del material ceroso y el equilibrio del material ceroso está constituido por una combinación de behenato de glicerilo y cera de ricino, en una proporción relativa adecuada.

- Opcionalmente, ácidos grasos y jabones de ácidos grasos pueden estar presentes en la forma de dosificación cerosa. En algunos casos, los ácidos grasos y/o jabones de ácidos grasos pueden sustituir una parte de la cera o ceras. Estos ácidos grasos y jabones de ácidos grasos opcionales pueden ser aquellos que se usan generalmente en la industria farmacéutica como lubricantes para comprimidos tales como, por ejemplo, ácidos grasos sólidos (por ejemplo, ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono), y las sales de metales alcalinotérreos de los mismos, particularmente las sales de magnesio y calcio, y combinaciones que comprenden uno o más de los ácidos grasos anteriores. El ácido graso puede ser, por ejemplo, ácido esteárico. Los ácidos grasos y jabones de ácidos grasos opcionales, cuando están presentes, pueden usarse en cantidades de hasta aproximadamente el 10% del peso total del material de matriz, o aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 9%, o aproximadamente el 2,7% a aproximadamente el 8,6%, o de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 6% del peso total del material de matriz. Una cantidad de hasta aproximadamente el 2% de la formulación de núcleo total de los materiales de ácidos grasos opcionales puede usarse como una mezcla con el gránulo fundido. En este modo pueden usarse cantidades de al menos aproximadamente el 1% añadiéndose el resto a las ceras para fundir y granular la atomoxetina.
- Para preparar la forma de dosificación, las ceras pueden fundirse y usarse para granular la atomoxetina. Puede dejarse que el gránulo se enfríe y luego se muele a un tamaño apropiado. Ventajosamente, el gránulo se muele a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 75 micrómetros a aproximadamente 850 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 425 micrómetros. El gránulo molido puede mezclarse con adyuvantes de procesamiento opcionales. Los adyuvantes de procesamiento incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal hidrófobo (tal como CAB-O-SIL M5). El dióxido de silicio hidrófobo puede usarse en cantidades inferiores a o iguales a aproximadamente el 0,5%, pero las formulaciones individuales pueden variarse según se requiera. La mezcla del gránulo ceroso y los adyuvantes de procesamiento, si los hay, puede comprimirse y luego opcionalmente recubrirse.
- La forma de dosificación de cera puede incluir, por ejemplo, comprimidos recubiertos por compresión o sin recubrir, pellas comprimidas contenidas en cápsulas, o cápsulas rellenas de polvo suelto o polvo.
- Por tanto, en un primer caso, la divulgación se refiere a una formulación de dosificación sólida que comprende una matriz, en la que la matriz comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un material de cera. Se prefiere que la matriz comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz del clorhidrato de atomoxetina.
- En ciertos casos, el material de cera incluye cera carnauba, behenato de glicerilo, cera de ricino, o cualquier combinación de las mismas.
- En algunos casos, la matriz en la formulación de cera está recubierta con una composición de recubrimiento. La composición de recubrimiento puede ser cualquier composición de recubrimiento funcional.
- Si la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento funcional, la composición de recubrimiento puede comprender un componente insoluble en agua; y un componente soluble en agua.
- Si la composición de recubrimiento es una composición de recubrimiento no funcional, la composición de recubrimiento puede comprender un componente soluble en agua en ausencia sustancial de un componente no permeable al agua. La composición de recubrimiento no funcional puede comprender adicionalmente colorantes farmacéuticamente aceptables, pigmentos, o mezclas de los mismos.
- La formulación de cera que comprende una matriz de atomoxetina y un material de cera también puede comprender además un adyuvante de procesamiento. Ejemplos de adyuvantes de procesamiento se facilitan anteriormente.
- La formulación de cera también puede incluir un agente activo adicional en la matriz, por ejemplo, la formulación puede ser una combinación de atomoxetina y otro agente activo usado para tratar trastorno por déficit de atención.
- En ciertos casos, la formulación de cera que comprende una matriz que comprende atomoxetina, y un material de cera, se formula como una formulación de dosificación de liberación sostenida.
- Un caso de la divulgación se refiere a una cera de atomoxetina que tiene un tamaño que es sustancialmente menor que el tamaño de una forma de dosificación de la misma concentración de STRATTERA.
- La divulgación también incluye un procedimiento de preparación de una formulación de cera que comprende una matriz, procedimiento que comprende: fundir en caliente un material ceroso para formar una masa fundida, granular el clorhidrato de atomoxetina con la masa fundida para formar un gránulo; moler el gránulo; y comprimir el gránulo para formar una matriz. Este procedimiento puede comprender adicionalmente: mezclar el gránulo con un adyuvante de procesamiento; antes de comprimir el gránulo para formar una matriz. El procedimiento puede comprender adicionalmente recubrir la matriz con un recubrimiento funcional y/o no funcional.
- La divulgación también se refiere a la formulación de cera preparada por la resultante del procedimiento de la divulgación.

Ejemplos de formulaciones de cera de atomoxetina y procedimientos de preparación de formulaciones de cera de atomoxetina se facilitan más adelante, en los Ejemplos 1 a 4.

FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN

- 5 Una forma de dosificación oral de recubrimiento por compresión de atomoxetina o una sal de la misma comprende una composición de núcleo y una composición de recubrimiento recubierta por compresión sobre el núcleo. La composición de núcleo comprende un material ceroso y atomoxetina o su sal y la composición de recubrimiento comprende un polímero hidrófilo y opcionalmente atomoxetina o su sal. Preferentemente, la atomoxetina está en forma de clorhidrato de atomoxetina.
- 10 La composición de núcleo de la dosificación de recubrimiento por compresión comprende un material ceroso. El material ceroso puede ser un material hidrófobo ceroso para proporcionar la liberación controlada de atomoxetina. En productos farmacéuticos, por ejemplo, tales materiales cerosos pueden ser, por ejemplo, cera carnauba, tribehenina, alcoholes grasos (particularmente aquellos que tienen 12-24 átomos de carbono tales como alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol palmítico, etc.), ácidos grasos (particularmente aquellos que tiene 12-24 átomos de carbono, tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, etc.), polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abeja, y combinaciones que comprenden una o más de las ceras anteriores.
- 15 La composición de recubrimiento comprende un polímero hidrófilo. El polímero hidrófilo puede proporcionar la liberación controlada de atomoxetina. El polímero hidrófilo que proporciona la liberación controlada puede ser un polímero formador de película, tal como un polímero de celulosa hidrófilo. Un polímero de celulosa hidrófilo tal puede ser polímero de hidroxialquilcelulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC), hidroxipropilpropilcelulosa (HPPC), hidroxipropilbutilcelulosa (HPBC), y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.
- 20 Tanto la composición de núcleo como la composición de recubrimiento pueden incluir adicionalmente una carga, tal como una carga insoluble en agua, carga soluble en agua, y mezclas de las mismas. Una carga insoluble en agua puede ser talco o una sal de calcio tal como un fosfato de calcio, por ejemplo, un fosfato de dicalcio. La carga en la composición de recubrimiento puede ser igual o diferente de la carga en la composición de núcleo, si la hay. Por ejemplo, la composición de núcleo puede incluir una carga soluble en agua, mientras que la composición de recubrimiento puede incluir una carga insoluble en agua.
- 25 También puede estar presentes excipientes opcionales en la composición de núcleo y la composición de recubrimiento, que incluyen lubricantes (tales como talco y estearato de magnesio), deslizantes (tales como sílice pirogénica o coloidal), modificadores del pH (tales como ácidos, bases y sistemas tampón), adyuvantes de procesamiento farmacéuticamente útiles, y combinaciones que comprenden uno o más de los excipientes anteriores. Los excipientes en la composición de recubrimiento pueden ser iguales o diferentes de aquellos en la composición de núcleo.
- 30 En la formación de la forma de dosificación, la composición de núcleo puede recubrirse por compresión con la formulación de recubrimiento de la composición de recubrimiento por compresión para formar un comprimido. El comprimido puede recubrirse adicionalmente con recubrimientos adicionales opcionales. Los recubrimientos adicionales pueden ser dependientes del pH o independientes del pH, estéticos o funcionales, y pueden incluir atomoxetina en liberación inmediata o controlada. El recubrimiento adicional opcional puede incluir atomoxetina o sal de la misma o un agente activo diferente que está contenido en la composición de núcleo y la composición de recubrimiento. El recubrimiento adicional puede incluir, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata del clorhidrato de atomoxetina.
- 35 En la formación de la forma de dosificación, los componentes de la composición de núcleo (atomoxetina, cera y excipientes opcionales) se mezclan juntos y se comprimen en núcleos adecuados. La mezcla puede tener lugar en un orden adecuado de adición. Los núcleos pueden mezclarse empezando con el componente de volumen más pequeño y luego añadiendo sucesivamente los componentes de mayor volumen. Otro procedimiento es fundir la cera y mezclar la atomoxetina y los excipientes opcionales en la cera fundida. Alternativamente, atomoxetina, cera y excipientes opcionales pueden mezclarse juntos y luego someterse a una temperatura a la que la cera se fundirá. Una vez enfriada, la masa solidificada puede molerse en gránulos para la compactación en núcleos.
- 40 Las formulaciones de recubrimiento por compresión pueden tener perfiles de liberación de tasa sustancialmente de orden cero, primer orden y segundo orden ajustando la cantidad de atomoxetina en la composición de núcleo y la composición de recubrimiento. La relación de atomoxetina en la composición de núcleo (Núcleo_{AA}) con respecto a atomoxetina en la composición de recubrimiento (Recubrimiento_{AA}) puede ser aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1, más preferentemente aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:99, lo más preferentemente aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9. Para los agentes activos altamente solubles, que incluyen el clorhidrato de atomoxetina y otros agentes activos altamente solubles que pueden usarse en combinación con el clorhidrato de atomoxetina, una Núcleo_{AA}:Recubrimiento_{AA} de aproximadamente 3:4 a aproximadamente 5:3 puede proporcionar una tasa de liberación sustancialmente de orden cero, una
- 45
- 50
- 55

NúcleoAA:Recubrimiento_{AA} inferior a aproximadamente 3:4 puede proporcionar una tasa de liberación sustancialmente de primer orden y una NúcleoAA:Recubrimiento_{AA} superior a aproximadamente 5:3 puede proporcionar una tasa de liberación sustancialmente de segundo orden.

Las formulaciones de recubrimiento por compresión pueden ser comprimidos recubiertos por compresión que contienen 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg o 60 mg de atomoxetina (particularmente en forma de clorhidrato de atomoxetina). Una formulación de clorhidrato de atomoxetina de recubrimiento por compresión a modo de ejemplo comprende 5 mg de atomoxetina en una composición de recubrimiento de liberación inmediata y 55 mg de atomoxetina entre la composición de núcleo y la composición de recubrimiento. En este ejemplo, la liberación acumulada de 0-4 horas de atomoxetina en ácido clorhídrico 0,1 N puede ser al menos aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, más preferentemente aproximadamente el 35% a aproximadamente el 40%, de la dosis cargada, y la liberación acumulada de 0-12 horas de atomoxetina en ácido clorhídrico 0,1 N puede ser al menos aproximadamente el 75%, más preferentemente al menos aproximadamente el 85%, de la dosis en forma de dosificación. En otro ejemplo, una formulación de 60 mg de clorhidrato de atomoxetina comprende una relación 3:2:1 (núcleo:recubrimiento por compresión:recubrimiento de liberación inmediata), por ejemplo, una composición de núcleo que comprende 30 mg de clorhidrato de atomoxetina, una composición de recubrimiento que comprende 20 mg de clorhidrato de atomoxetina y una dosis de carga de liberación inmediata que comprende 10 mg de clorhidrato de atomoxetina.

Por tanto, una realización de la invención se refiere a una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo, agente activo que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material ceroso; y una composición de recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre la composición de núcleo. Preferentemente, el agente activo es clorhidrato de atomoxetina.

La invención también se refiere a una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo, que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material ceroso; y una composición de recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo, en la que la composición de recubrimiento que también contiene atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se recubre por compresión sobre el núcleo. Preferentemente, la atomoxetina en la composición de recubrimiento está en forma de clorhidrato de atomoxetina.

En algunas realizaciones de la invención, la relación de atomoxetina en la composición de núcleo de la forma de dosificación de recubrimiento por compresión con respecto a atomoxetina en la composición de recubrimiento es aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1. Otras realizaciones de la invención se refieren a una formulación de recubrimiento por compresión de atomoxetina en la que la relación de atomoxetina en la composición de núcleo con respecto a atomoxetina en la composición de recubrimiento es superior a aproximadamente 5:3.

En ciertas realizaciones, el material ceroso del núcleo de la forma de dosificación de recubrimiento por compresión es cera carnauba, tribehenina, alcoholes grasos, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol palmítico, ácidos grasos, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abeja, o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones de la invención, el polímero hidrófilo en la composición de recubrimiento de la forma de dosificación de recubrimiento por compresión de atomoxetina comprende un polímero de celulosa hidrófilo.

Una realización de la invención se refiere a una dosificación de recubrimiento por compresión de atomoxetina que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo, que es clorhidrato de atomoxetina, y en la que el polímero de celulosa hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Otra realización de la invención se refiere a una forma de dosificación de recubrimiento por compresión de atomoxetina que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo que es atomoxetina o clorhidrato de atomoxetina, cera carnauba; y una composición de recubrimiento que comprende atomoxetina o clorhidrato de atomoxetina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo.

Otra realización más de la invención se refiere a una forma de dosificación de recubrimiento por compresión de atomoxetina que comprende una composición de núcleo que comprende clorhidrato de atomoxetina y cera carnauba, una composición de recubrimiento que comprende clorhidrato de atomoxetina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo, y una composición de recubrimiento adicional que comprende clorhidrato de atomoxetina. En algunas realizaciones de la invención, la composición de recubrimiento adicional es una composición de recubrimiento de liberación inmediata.

En algunas realizaciones de la invención, la forma de dosificación de recubrimiento por compresión contiene atomoxetina en la composición de núcleo y atomoxetina en la composición de recubrimiento presente en cantidades eficaces para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de orden cero.

En otras realizaciones de la invención, la atomoxetina en la composición de núcleo y la atomoxetina en la composición de recubrimiento están presentes en cantidades eficaces para proporcionar un perfil de liberación

sustancialmente de primer orden.

En otras realizaciones más de la invención, la atomoxetina en la composición de núcleo y la atomoxetina en la composición de recubrimiento están presentes en cantidades eficaces para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de segundo orden.

- 5 La invención también proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación de recubrimiento por compresión, procedimiento que comprende proporcionar una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material ceroso, proporcionar una composición de recubrimiento que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero hidrófilo, y recubrir por compresión la composición de recubrimiento sobre la composición de núcleo para proporcionar la forma de dosificación de recubrimiento por compresión.

Ejemplos de formulaciones de atomoxetina recubiertas por compresión y procedimientos de preparación de formulaciones de compresión de atomoxetina se facilitan más adelante, en los Ejemplos 5 a 9.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FÁCILMENTE ADMINISTRADAS

- 15 La divulgación proporciona formas de dosificación fácilmente administrables para administración a pacientes que tienen dificultad en tragar, para reducir el riesgo de asfixia tras la administración y para mejorar el cumplimiento del paciente. Tales formas de dosificación son particularmente útiles para administración a pacientes ancianos y juveniles. La divulgación proporciona, por ejemplo, formas de dosificación de aspiración, formas de dosificación líquidas de sabor enmascarado y formas de dosificación de rápida disolución.

COMPRIMIDOS MASTICABLES

- 20 Otra forma de dosificación sólida es un comprimido masticable que contiene atomoxetina. Un comprimido masticable comprende una base masticable y opcionalmente un edulcorante. La base masticable comprende un excipiente tal como, por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, o una combinación que comprende uno o más de los excipientes anteriores. El edulcorante opcional usado en la forma de dosificación masticable puede ser, por ejemplo, azúcares digeribles, sacarosa, glucosa líquida, sorbitol, dextrosa, isomalt, maltitol líquido, aspartamo, lactosa y combinaciones que comprenden uno o más de los edulcorantes anteriores. En ciertos casos, la base masticable y el edulcorante pueden ser el mismo componente. La base masticable y el edulcorante opcional pueden comprender de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % en peso del peso total de la forma de dosificación.

- La forma de dosificación masticable puede contener adicionalmente conservantes, agentes que previenen la adhesión a la cavidad bucal y la cristalización de azúcares, aromatizantes, agentes de agriamiento, agentes colorantes, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes anteriores. Pueden usarse glicerina, lecitina, aceite de palma hidrogenado o monoestearato de glicerilo como agente protector de la cristalización de los azúcares en una cantidad de aproximadamente el 0,04 a aproximadamente el 2,0% en peso del peso total de los componentes, para evitar la adhesión a la cavidad bucal y mejorar la propiedad de suavidad de los productos. Adicionalmente puede usarse isomalt o maltitol líquido para potenciar las propiedades de masticación de la forma de dosificación masticable.

- Un procedimiento de preparación de una forma de dosificación masticable de atomoxetina es similar al procedimiento usado para preparar productos de confitería suave. El procedimiento generalmente implica la formación de una mezcla de azúcar cocida-azúcar digerible a la que se añade una mezcla agitada ("frappe"). La mezcla de azúcar cocida-azúcar digerible puede prepararse a partir de azúcar y azúcar digerible mezclada en partes por relación de peso de 90:10 a 10:90. Esta mezcla puede calentarse a temperaturas superiores a 250°F (121,1°C) para eliminar el agua y para formar una masa fundida. La mezcla agitada ("frappe") puede prepararse a partir de gelatina, albúmina de huevo, proteínas de la leche tales como caseína y proteínas vegetales tales como proteína de soja y similares que se añaden a una disolución de gelatina y se mezclan rápidamente a temperatura ambiente para formar una masa similar a una esponja aireada. Entonces, la mezcla agitada ("frappe") se añade a la base de caramelo fundida y se mezcla hasta que sea homogénea a temperaturas entre 150°F (65,6°C) y aproximadamente 250°F (121,1°C). Una matriz de cera que contiene atomoxetina puede entonces añadirse a medida que la temperatura de la mezcla se reduce a aproximadamente 120°F (48,9°C) a aproximadamente 194°F (90°C), con lo que pueden añadirse componentes adicionales tales como aromas, colorantes y conservantes. La formulación se enfría más y se moldea en trozos de dimensiones deseadas.

50 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE RÁPIDA DISOLUCIÓN

- Otra forma de dosificación oral es una forma de dosificación de rápida disolución no masticable de atomoxetina. Estas formas de dosificación pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia de las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, Cima Labs ha producido formas de dosificación orales que incluyen micropartículas y efervescentes que se disgregan rápidamente en la boca y proporcionan enmascaramiento del sabor adecuado. Cima Labs también ha producido una forma de dosificación de disolución rápida que contiene atomoxetina o sal de la misma y una matriz que incluye una carga de compresión no directa y un lubricante. Zydys (ZYPREXA) se produce por Eli Lilly como una matriz de azúcar liofilizada rápidamente soluble formulada como un

comprimido de disolución rápida. Las formas de dosificación de rápida disolución se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.178.878 y la patente de EE.UU. nº 6.221.392, que se incorporan por este documento por referencia a sus enseñanzas referentes a las formas de dosificación de rápida disolución.

Una forma de dosificación de rápida disolución a modo de ejemplo incluye una mezcla que incorpora un efervescente activado por agua y/o saliva, agente de disgregación y micropartículas. Las micropartículas incorporan atomoxetina o su sal junto con un material protector que sustancialmente engloba atomoxetina. El término "que sustancialmente engloba" como se usa en este contexto significa que el material protector protege sustancialmente la atomoxetina del contacto con el entorno fuera de la micropartícula. Por tanto, cada micropartícula puede incorporar una masa discreta de atomoxetina cubierta por un recubrimiento del material protector, en cuyo caso la micropartícula puede denominarse una "microcápsula". Alternativamente o adicionalmente, cada micropartícula puede tener atomoxetina dispersada o disuelta en una matriz del material protector. La mezcla que incluye las micropartículas y agente efervescente puede estar presente como un comprimido de un tamaño y forma adaptada para la administración por vía oral directa a un paciente. El comprimido es sustancialmente completamente disgregable tras la exposición a agua y/o saliva. El agente de disgregación efervescente está presente en una cantidad eficaz para ayudar en la disgregación del comprimido, y para proporcionar una sensación distinta de efervescencia cuando el comprimido se coloca en la boca de un paciente.

La sensación efervescente no sólo es agradable al paciente, sino que también tiende a estimular la producción de saliva, proporcionando así agua adicional para ayudar en la acción efervescente adicional. Por tanto, una vez el comprimido se coloca en la boca del paciente, se disgregará rápidamente y sustancialmente completamente sin ninguna acción voluntaria por el paciente. Aunque el paciente no mastique el comprimido, la disgregación avanzará rápidamente. Tras la disgregación del comprimido, las micropartículas son liberadas y pueden ser tragadas como una suspensión o suspensión de las micropartículas. Por tanto, las micropartículas se transfieren al estómago del paciente para la disolución en el tubo digestivo y la distribución sistémica del componente farmacéutico.

El término agente(s) de disgregación efervescente(s) incluye compuestos que desprenden gas. Los agentes efervescentes pueden desprender gas por medio de reacciones químicas que tienen lugar tras la exposición del agente de disgregación efervescente a agua y/o a saliva en la boca. La reacción que genera burbujas o gas es casi siempre el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de carbonato de metal alcalino o carbonato. La reacción de estas dos clases generales de compuestos produce gas de dióxido de carbono tras el contacto con el agua incluida en la saliva.

Tales materiales activados con agua deben mantenerse en un estado generalmente anhidro con poca o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable, ya que exposición a agua disgregará prematuramente el comprimido. Las fuentes del ácido o el ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano y generalmente pueden incluir ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácidos succínicos, etc. Debido a que estos ácidos son directamente ingeridos, su solubilidad en agua global es menos importante que lo que sería si se pretendiera disolver las formulaciones de comprimido efervescente de la presente invención en un vaso de agua. También pueden usarse anhídridos de ácido y ácido de los ácidos anteriormente descritos. Las sales de ácido pueden incluir dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenopirofosfato de disodio, sales de citrato ácido y sulfito ácido de sodio.

Las fuentes de carbonato incluyen sales de carbonato y bicarbonato sólido seco tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico y carbonato potásico, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicinacarbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato cálcico amorfo y combinaciones que comprenden uno o más de los carbonatos anteriores.

El agente de disgregación efervescente no siempre se basa en una reacción que forma dióxido de carbono. Los reactivos que desprenden oxígeno u otros gases que son seguros para los pacientes humanos, que incluyen pacientes pediátricos, también están dentro del alcance de la invención. Si el agente efervescente incluye dos componentes mutuamente reactivos, tales como una fuente de ácido y una fuente de carbonato, se prefiere que ambos componentes reaccionen sustancialmente completamente. Por tanto, se prefiere una relación equivalente de componentes que proporciona equivalentes iguales. Por ejemplo, si el ácido usado es diprótico, entonces o bien debe usarse dos veces la cantidad de una base de carbonato mono-reactiva o bien debe usarse una cantidad igual de una base di-reactiva para que se realice la neutralización completa. Sin embargo, la cantidad de cualquier fuente de ácido o carbonato puede superar la cantidad del otro componente. Esto puede ser útil para potenciar el sabor y/o el rendimiento de un comprimido que contiene una cantidad mayor de cualquier componente. En este caso, es aceptable que pueda quedar sin reaccionar la cantidad adicional de cualquier componente.

En general, la cantidad de agente de disgregación efervescente útil para la formación de comprimidos es de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% en peso de la composición final, preferentemente de aproximadamente el 15% y aproximadamente el 30% en peso de la misma, y lo más preferentemente de aproximadamente el 20 y aproximadamente el 25% en peso de la composición total.

Más específicamente, los comprimidos según la presente divulgación deben contener una cantidad de agente de disgregación efervescente eficaz para ayudar en la rápida y completa disgregación del comprimido cuando se administra por vía oral. Por "rápida" se entiende que los comprimidos deben disgregarse en la boca de un paciente en menos de 10 minutos, y o en ciertos casos, entre aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 7 minutos, preferentemente los comprimidos deben disolverse en la boca entre aproximadamente 30 segundos y aproximadamente 5 minutos. El tiempo de disgregación en la boca puede medirse observando el tiempo de disgregación del comprimido en agua a aproximadamente 37°C. El comprimido se sumerge en el agua sin agitación forzosa. El tiempo de disgregación es el tiempo desde la inmersión hasta la dispersión sustancialmente completa del comprimido como se ha determinado por observación visual. Como se usa en el presente documento, el término "disgregación completa" del comprimido no requiere la disolución o disgregación de las microcápsulas u otras inclusiones discreta.

En ciertas formas de dosificación de rápida disolución descritas en el presente documento, la atomoxetina (atomoxetina o su sal) está presente en micropartículas. Cada micropartícula incorpora atomoxetina conjuntamente con un material protector. La micropartícula puede proporcionarse como una microcápsula o como una micropartícula de tipo matriz. Las microcápsulas pueden incorporar una masa discreta de atomoxetina rodeada por un recubrimiento discreto observable por separado del material protector. En cambio, en una partícula de tipo matriz, la atomoxetina se disuelve, se suspende o se dispersa de otro modo por el material protector. Ciertas micropartículas pueden incluir atributos de tanto microcápsulas como de partícula de tipo matriz. Por ejemplo, una micropartícula puede incorporar un núcleo que incorpora una dispersión de atomoxetina en un primer material protector y un recubrimiento de un segundo material protector, que puede ser el mismo o diferente del primer material protector que rodea el núcleo. Alternativamente, una micropartícula puede incorporar un núcleo que consiste esencialmente en atomoxetina y un recubrimiento que incorpora el material protector, teniendo el propio recubrimiento algo del componente farmacéutico dispersado dentro de él.

Las micropartículas pueden tener aproximadamente 75 y 600 micrómetros de diámetro exterior medio, y más preferentemente entre aproximadamente 150 y aproximadamente 500 micrómetros. Pueden usarse micropartículas por encima de aproximadamente 200 micrómetros. Por tanto, las micropartículas pueden tener entre aproximadamente 200 de malla y aproximadamente 30 de malla de tamaño convencional de la U.S.P., y más preferentemente entre aproximadamente 100 de malla y aproximadamente 35 de malla.

Los comprimidos pueden fabricarse por procedimientos de fabricación de comprimidos muy conocidos. En los procedimientos de fabricación de comprimidos comunes, el material que va a comprimirse se deposita en una cavidad, y entonces uno o más miembros de punzón avanzan en la cavidad y se ponen en contacto íntimo con el material que va a prensarse, con lo cual se aplica la fuerza compresiva. Por tanto, el material es obligado en conformidad con la forma de los punzones y la cavidad. De esta forma pueden producirse cientos, e incluso miles, de comprimidos por minuto.

Otra forma de dosificación de rápida disolución a modo de ejemplo es una forma de dosificación rápidamente soluble comprimida adaptada para la dosificación oral directa. La forma de dosificación incluye atomoxetina, frecuentemente en forma de una partícula protegida, y una matriz. La matriz incluye una carga de compresión no directa y un lubricante, aunque también puede incluir otros componentes. La forma de dosificación está adaptada para disolverse rápidamente en la boca de un paciente, aunque tiene una friabilidad de aproximadamente el 2% o menos cuando se prueba según la U.S.P. Generalmente, la forma de dosificación también tendrá una dureza de al menos aproximadamente 1,5- 2,0 kP. No sólo la forma de dosificación se disuelve rápidamente, sino que lo hace de tal forma que proporciona una sensación organoléptica positiva para el paciente. En particular, la forma de dosificación se disuelve con un mínimo de arenilla desagradable, que es táctilmente incoherente con una sensación organoléptica positiva para el paciente.

Los materiales protectores pueden incluir un polímero convencionalmente utilizado en la formación de micropartículas, micropartículas de tipo matriz y microcápsulas. Entre éstos están materiales celulósicos tales como celulosa que se produce naturalmente y derivados de celulosa sintéticos; polímeros acrílicos y polímeros de vinilo. Otros polímeros simples incluyen materiales proteínicos tales como gelatina, polipéptidos y shellacs y ceras naturales y sintéticas. Los polímeros protectores también pueden incluir etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y material de resina acrílica comercializado bajo la marca comercial registrada EUDRAGIT por Rohm Pharma GmbH de Darmstadt, Alemania.

Generalmente, cuando se usa un recubrimiento, el recubrimiento puede usarse a más o igual de aproximadamente el 5 por ciento basado en el peso de las partículas resultantes. Más preferible, el recubrimiento debe constituir al menos aproximadamente el 10 por ciento en peso de la partícula. El límite superior del material de recubrimiento protector usado es generalmente menos crítico, excepto que si se desea una rápida liberación del principio activo, la cantidad de material de recubrimiento no debe ser tan grande que el material de recubrimiento impida el perfil de liberación de atomoxetina o componente farmacéutico cuando se ingiera. En ciertos casos es posible usar un recubrimiento que es superior al 100 por ciento del peso del núcleo, proporcionándose así un recubrimiento relativamente grueso.

La carga comprende cargas de compresión no directa. Cargas a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, azúcares y alcoholes de azúcar de compresión no directa que cumplen las especificaciones tratadas anteriormente. Tales azúcares y alcoholes de azúcar incluyen, sin limitación, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa. Por supuesto, la dextrosa, por ejemplo, puede existir tanto como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificado para aumentar su compresibilidad, como un azúcar de compresión no directa.

Generalmente, el equilibrio de la formulación puede ser la matriz. Por tanto, el porcentaje de carga puede aproximarse al 100% en peso. Sin embargo, generalmente, la cantidad de carga de compresión no directa es de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 95%, preferentemente de aproximadamente el 50 y aproximadamente el 95% y más preferentemente de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 95%.

En la forma de dosificación de rápida disolución debe usarse una proporción de lubricante relativamente alta. Los lubricantes, y en particular los lubricantes hidrófobos tales como estearato de magnesio, se usan generalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 5%, según Handbook of Pharmaceuticals Excipients. Se ha encontrado que la cantidad de lubricante usada puede ser doble, triple o incluso cuádruple a la propuesta previamente. Específicamente, la cantidad de lubricante usada puede ser de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2,5% en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 1,5 a aproximadamente el 2% en peso. A pesar del uso de este % en peso relativamente alto de lubricante, las formulaciones presentan una compresibilidad, dureza y rápida disolución dentro de la boca superior.

Los lubricantes hidrófobos incluyen, por ejemplo, estearatos alcalinos, ácido esteárico, aceites minerales y vegetales, behenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio y combinaciones que comprenden uno o más de los lubricantes anteriores. También pueden usarse lubricantes hidrófilos.

Las formas de dosificación de rápida disolución pueden tener una dureza de al menos aproximadamente 1,5 kP y se diseñan para disolverse espontáneamente y rápidamente en la boca de un paciente en menos de aproximadamente 90 segundos para así liberar las partículas. Preferentemente, la forma de dosificación se disolverá en menos de aproximadamente 60 segundos e incluso más preferentemente aproximadamente 45 segundos. Esta medida de la dureza se basa en el uso de comprimidos pequeños de menos de aproximadamente 0,25 pulgadas (0,635 cm) de diámetro. Se prefiere una dureza de al menos aproximadamente 2,0 kP para comprimidos mayores. Se prefieren técnicas de compresión directa para la formación de los comprimidos.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN POR ROCIADO

Las formas de dosificación por rociado incluyen formas particuladas o peletizadas de atomoxetina que opcionalmente tienen recubrimientos funcionales o no funcionales, con los que un paciente o una persona que cuida a un paciente puede rociar la dosis particulada/peletizada en la bebida o sobre comida blanda. Una forma de dosificación por rociado puede comprender partículas de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 micrómetros en su dimensión mayor. Las formas de dosificación por rociado pueden estar en forma de gránulos opcionalmente recubiertos o como microcápsulas. Las formas de dosificación por rociado pueden ser formulaciones de liberación inmediata o controlada tales como formulaciones de liberación sostenida. Véase la patente de EE.UU. nº 5.084.278, que por este documento se incorpora por referencia para su enseñanza referente a formulaciones de microcápsulas que pueden administrarse como formas de dosificación por rociado.

Por tanto, un aspecto de la invención proporciona una forma de dosificación de atomoxetina que comprende una cápsula fácilmente abrible que encierra una pluralidad de micropellas, en la que cada una de las micropellas comprende una semilla recubierta con una primera mezcla de recubrimiento de atomoxetina y polivinilpirrolidona y recubierta sobre la misma con una segunda mezcla de recubrimiento de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 70% en peso de un polímero no hidrófilo y aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% en peso de un polímero hidrófilo.

En ciertos casos, el polímero no hidrófilo es etilcelulosa. El polímero hidrófilo puede ser hidroxipropilmetilcelulosa.

El peso de la segunda mezcla de recubrimiento es aproximadamente el 5-10% del peso de las micropellas antes de aplicar el segundo recubrimiento. En ciertos casos de la invención, la segunda mezcla de recubrimiento comprende aproximadamente 3 partes de etilcelulosa con respecto a aproximadamente 1 parte de hidroxipropilcelulosa.

La divulgación incluye una forma de dosificación por rociado de atomoxetina en la que la polivinilpirrolidona usada en el primer recubrimiento tiene un peso molecular de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 50.000; preferentemente la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000.

La semilla de la forma de dosificación por rociado puede ser una semilla de azúcar y tener un tamaño de malla de 60/80.

En ciertos casos, las micropellas de la forma de dosificación por rociado de atomoxetina tienen un diámetro medio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,7 mm.

La divulgación también se refiere a una forma de dosificación por rociado formulada como una forma de dosificación de liberación sostenida.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE SABOR ENMASCARADO

5 Una forma de dosificación oral sólida puede comprender una forma de dosificación de sabor enmascarado. Las formas de dosificación de sabor enmascarado pueden ser formas de dosificación líquidas tales como las desvelados en la patente de EE.UU. nº 6.197.348 asignada a F.H. Faulding, Inc., que por este documento se incorpora por referencia para su enseñanza referente a formas de dosificación de sabor enmascarado líquidas.

10 Una forma de dosificación de sabor enmascarado sólida comprende un elemento de núcleo que comprende atomoxetina y un recubrimiento que rodea el elemento de núcleo. El elemento de núcleo que comprende atomoxetina puede estar en forma de una cápsula o encapsularse por técnicas de micro-encapsulación en las que un recubrimiento polimérico se aplica a la formulación. El elemento de núcleo incluye atomoxetina y también puede incluir vehículos o excipientes, cargas, aromatizantes, agentes estabilizantes y/o colorantes.

15 La forma de dosificación de sabor enmascarado puede incluir de aproximadamente el 77% en peso a aproximadamente el 100% en peso, preferentemente de aproximadamente el 80% en peso a aproximadamente el 90% en peso, basado en el peso total de la composición del elemento de núcleo que incluye atomoxetina; y de aproximadamente el 20% en peso a aproximadamente el 70% en peso de un recubrimiento sustancialmente continuo sobre el elemento de núcleo formado a partir de un material de recubrimiento que incluye un polímero. El elemento de núcleo incluye de aproximadamente el 52% a aproximadamente el 85% en peso de atomoxetina; y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso de un componente suplementario seleccionado de ceras, polímeros insolubles en agua, polímeros entéricos y polímeros parcialmente solubles en agua, otros excipientes farmacéuticos adecuados, y combinaciones que comprenden uno o más de los componentes anteriores.

25 El elemento de núcleo incluye opcionalmente vehículos o excipientes, cargas, aromatizantes, agentes estabilizantes, colorantes y combinaciones que comprenden uno o más de los aditivos anteriores. Cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, materiales insolubles tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, polacrilina potásica, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, y combinaciones que comprenden una o más de las cargas anteriores. Cargas solubles incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro sódico, sorbitol, y combinaciones que comprenden una o más de las cargas anteriores. La carga puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente el 75% en peso basado en el peso total de la composición.

30 El elemento de núcleo puede estar en forma de un polvo, por ejemplo, que tiene un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 35 µm a aproximadamente 125 µm. El pequeño tamaño de partícula facilita una sensación sustancialmente no arenosa en la boca. El pequeño tamaño de partícula también minimiza la rotura de las partículas en la boca, por ejemplo, por los dientes. Cuando está en forma de un polvo, la forma de dosificación de sabor enmascarado puede administrarse directamente a la boca o mezclarse con un vehículo tal como agua, o composiciones semi-líquidas tales como yogurt y similares. Sin embargo, la atomoxetina de sabor enmascarado puede proporcionarse en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada.

35 El material de recubrimiento de la formulación de sabor enmascarado puede adoptar una forma que proporciona un recubrimiento sustancialmente continuo y todavía proporciona enmascaramiento del sabor. En algunos casos, el recubrimiento también proporciona la liberación controlada de atomoxetina. El polímero usado en el recubrimiento de la forma de dosificación de sabor enmascarado puede ser un polímero insoluble en agua tal como, por ejemplo, etilcelulosa. El material de recubrimiento de la forma de dosificación de sabor enmascarado puede incluir adicionalmente un plastificante.

40 Un procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas de sabor enmascarado tales como formulaciones en polvo incluye mezclar un elemento de núcleo y un material de recubrimiento en un diluyente y secar por pulverización la mezcla para formar una formulación de sabor enmascarado. El secado por pulverización del principio farmacéuticamente activo y el polímero en el disolvente implica pulverizar una corriente de aire en una suspensión atomizada de manera que se provoca que el disolvente se evapore, dejando atomoxetina recubierta con el material de recubrimiento de polímero.

45 Para un disolvente tal como cloruro de metileno, la concentración de disolvente en la cámara de secado puede mantenerse por encima de aproximadamente 40.000 partes, o aproximadamente 40.000 a aproximadamente 100.000 partes por millón de disolvente orgánico. El procedimiento de secado por pulverización para tales disolventes puede realizarse a una temperatura de procedimiento de aproximadamente 5°C a aproximadamente 35°C. El secado por pulverización de las formas de dosificación puede realizarse utilizando tanto atomizadores rotarios, neumáticos o a presión localizados en una secadora por pulverización de flujo tanto paralelo, en contracorriente como mixto como variaciones de los mismos. El gas de secado puede calentarse o enfriarse para controlar la tasa de secado. Puede usarse una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. Las temperaturas de entrada pueden ser aproximadamente 40°C a aproximadamente 120°C y las temperaturas de salida de aproximadamente 5°C a aproximadamente 35°C.

La formación del recubrimiento puede optimizarse para cumplir las necesidades del material o aplicación. El controlar los parámetros de procedimiento que incluyen temperatura, concentración de disolvente, capacidad de la secadora por pulverización, presión del aire de atomización, tamaño de gotita, viscosidad, presión del aire total en el sistema y sistema de disolvente, permite la formación de una gama de recubrimientos que oscila de recubrimientos densos, continuos, no porosos a matrices de microcápsula/polímero más porosas.

Puede usarse una etapa de tratamiento posterior para eliminar el disolvente residual. El tratamiento posterior puede incluir una etapa de secado posterior que incluye secar el producto final sobre una bandeja y secar el producto a una temperatura de lecho suficiente para eliminar el disolvente en exceso, pero no degradar la atomoxetina. Preferentemente, la temperatura de secado está en el intervalo de aproximadamente 35°C a aproximadamente 4°C. Una vez completado, el producto puede recogerse mediante un procedimiento adecuado, tal como recogida por filtros de calcetín o recogida ciclónica.

Por tanto, en un caso, la divulgación incluye una forma de dosificación de sabor enmascarado masticable que comprende: una microcápsula de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1,5 mm de diámetro que tiene un núcleo que comprende un agente farmacéuticamente activo, que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un recubrimiento de mezcla de polímero que tiene suficiente elasticidad para resistir la masticación; el recubrimiento de mezcla polimérica que comprende: aproximadamente 50% en peso de un polímero que forma una película polimérica a temperaturas de al menos aproximadamente 30°C; y aproximadamente 50% en peso de un copolímero formador de película a baja temperatura que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a aproximadamente 25°C; y el recubrimiento de mezcla polimérica está adaptado para liberar el agente farmacéuticamente activo en el estómago. Preferentemente, el agente activo es clorhidrato de atomoxetina.

La divulgación incluye una forma de dosificación de atomoxetina de sabor enmascarado en la que el polímero que forma una película polimérica a temperaturas de al menos aproximadamente 30°C es una etilcelulosa.

La divulgación también incluye una forma de dosificación de atomoxetina de sabor enmascarado en la que el copolímero formador de película a baja temperatura es un copolímero de éster de ácido metacrílico o un copolímero de acrilato de estireno. En otros casos, el polímero formador de película de la dosificación de sabor enmascarado a baja temperatura comprende un copolímero de éster de poli(ácido metacrílico) que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 800.000.

En ciertos casos, el núcleo de la forma de dosificación de atomoxetina de sabor enmascarado descrita anteriormente comprende además un diluyente.

El recubrimiento de polímero de la forma de dosificación de atomoxetina de sabor enmascarado masticable puede comprender adicionalmente un plastificante. Plastificantes adecuados, incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, triacetina, vinilpirrolidona, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, o un éster de ácido cítrico y combinaciones de los mismos.

La divulgación también incluye una forma de dosificación sólida de atomoxetina de sabor enmascarado, preferentemente masticable, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación sostenida.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN LÍQUIDAS DE SABOR ENMASCARADO

También pueden formularse formas de dosificación líquidas de atomoxetina que proporcionan enmascaramiento del sabor adecuado. Una forma de dosificación líquida de sabor enmascarado puede comprender una suspensión de microcápsulas de sabor enmascarado en función del pH de un medio de suspensión y un recubrimiento de polímero. Muchos agentes activos son menos solubles a mayor o menor pH que el valor de pH de la boca, que es aproximadamente 5,9. En estos casos, la atomoxetina puede estar insuficientemente solubilizada para ser probada si la concentración en equilibrio está por debajo del umbral del sabor. Sin embargo, pueden producirse problemas si todas las partículas suspendidas no son tragadas debido a que la atomoxetina que sigue en la boca puede entonces disolverse al pH de la boca. El uso de recubrimientos poliméricos sobre partículas de atomoxetina, que inhiben o retardan la tasa de disolución y solubilización de la atomoxetina, es un medio para vencer los problemas de sabor con la administración de atomoxetina en suspensión. El recubrimiento polimérico permite un tiempo para que todas las partículas sean tragadas antes de que la concentración umbral de sabor llegue a la boca.

Las formulaciones líquidas de sabor enmascarado óptimas pueden obtenerse cuando se considera: (i) el pH de la insolubilidad máxima de la atomoxetina; (ii) la concentración umbral para el sabor de la atomoxetina; (iii) la concentración de tampón mínima requerida en el medio para evitar sabor retardado o regusto; (iv) el límite de pH por debajo del cual un aumento o reducción adicional del pH conduce a inestabilidad inaceptable de la atomoxetina; y (v) la compatibilidad y estabilidad química, física y microbiana de los otros componentes a los valores de pH del medio.

Por tanto, la divulgación proporciona una forma de dosificación líquida de sabor enmascarado que comprende partículas de un agente activo que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un polímero que encapsula las partículas, en la que el polímero tiene grupos amonio cuaternario sobre el esqueleto del polímero; y un medio de suspensión líquido para suspender las partículas encapsuladas, en la que el medio de suspensión

líquido comprende un medio basado en agua ajustado a un pH predeterminado al que el agente activo sigue siendo sustancialmente insoluble. El sabor de la atomoxetina se enmascara por la combinación del polímero y medio de suspensión. Preferentemente, la atomoxetina está presente en forma de clorhidrato de atomoxetina.

La atomoxetina, en la forma de dosificación de sabor enmascarado, puede estar en forma de su forma neutra o de sal y puede estar en forma de partículas, cristales, microcápsulas, gránulos, microgránulos, polvos, pellas, sólidos amorfos o precipitados. Las partículas pueden incluir adicionalmente otros componentes funcionales. La atomoxetina puede tener una distribución del tamaño de partícula definida, preferentemente en la región de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 μm , más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 250 μm , y lo más preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 150 μm , en la que hay una sensación en la boca aceptable y poca posibilidad de masticar las partículas residuales y que la atomoxetina libere el sabor.

La forma de dosificación líquida de sabor enmascarado puede incluir, junto con la atomoxetina, otros componentes funcionales presentes con el fin de modificar las propiedades físicas, químicas o de sabor de la atomoxetina. Por ejemplo, la atomoxetina puede estar en forma de complejos de intercambio iónico o de ciclodextrina o la atomoxetina puede incluirse como una mezcla o dispersión con diversos aditivos tales como ceras, lípidos, inhibidores de la disolución, agentes de enmascaramiento o supresores del sabor, vehículos o excipientes, cargas, y combinaciones que comprenden uno o más de los componentes anteriores.

El polímero usado para encapsular el principio farmacéuticamente activo o la unidad farmacéutica es preferentemente un polímero que tiene una funcionalidad de amonio cuaternario, es decir, un polímero que tiene grupos amonio cuaternario sobre el esqueleto del polímero. Estos polímeros son más eficaces en la prevención de la percepción del sabor de atomoxetina cuando las microcápsulas resultantes se formulan como suspensiones que pueden almacenarse durante largos periodos a pesar de sus propiedades ampliamente reconocidas de ser permeables al agua y atomoxetina disuelta. Un polímero adecuado es un copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario. El polímero puede ser un copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato de trietilamonio. Ejemplos específicos de polímeros adecuados incluyen EUDRAGIT RS o EUDRAGIT RL, disponibles de Röhm America, LLC, Piscataway, NJ, usados individualmente o en combinación para cambiar la permeabilidad del recubrimiento. También puede usarse un recubrimiento de polímero que tiene una mezcla del polímero RS o RL junto con otros polímeros farmacéuticamente aceptables. Estos otros polímeros pueden ser éteres de celulosa tales como etilcelulosa, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa y propionato de celulosa, polímeros que se disuelven a pH ácido o alcalino, tales como EUDRAGIT E, acetato-ftalato de celulosa, y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La cantidad de polímero usado en relación con atomoxetina es aproximadamente 0,01-10:1, preferentemente aproximadamente 0,02-1:1, más preferentemente aproximadamente 0,03-0,5:1 y lo más preferentemente aproximadamente 0,05-0,3:1 en peso.

La partícula de atomoxetina puede suspenderse, dispersarse o emulsionarse en el medio de suspensión después de la encapsulación con el polímero. El medio de suspensión puede ser un medio basado en agua, pero también puede ser un vehículo no acuoso, constituido a un pH óptimo para la atomoxetina o unidad farmacéutica, de forma que la atomoxetina sigue siendo sustancialmente insoluble. El pH y la fuerza iónica del medio pueden seleccionarse basándose en la estabilidad, solubilidad y el umbral de sabor para proporcionar el enmascaramiento óptimo del efecto del sabor, y que es compatible con la estabilidad de atomoxetina, el recubrimiento de polímero y los excipientes de recubrimiento.

Los agentes de tamponamiento pueden incluirse en el medio de suspensión para mantener el pH deseado. Los agentes de tamponamiento pueden incluir dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, aminoácidos, citrato, acetato, ftalato, sales de tartrato de los cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes de tamponamiento anteriores. Los agentes de tamponamiento pueden usarse en una combinación adecuada para alcanzar el pH requerido y pueden ser de una concentración de tampón de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mol/litro de la formulación final, preferentemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 moles/litro, y lo más preferentemente aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,05 moles/litro.

La forma de dosificación líquida de sabor enmascarado puede incluir adicionalmente otros agentes disueltos o suspendidos opcionales para proporcionar estabilidad a la suspensión. Éstos incluyen agentes de suspensión o estabilizadores tales como, por ejemplo, metilcelulosa, alginato de sodio, goma xantana, (poli)alcohol vinílico, celulosa microcristalina, sílices coloidales, arcilla de bentonita, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes anteriores. Otros agentes usados incluyen conservantes tales como metil, etil, propil y butilparabenos, edulcorantes tales como sacarosa, sacarina sódica, aspartamo, manitol, aromatizantes tales como aromas de uva, cereza, menta, mentol y vainilla, y antioxidantes u otros estabilizadores, y combinaciones que comprenden uno o más de los agentes anteriores.

Un procedimiento de preparación de una forma de dosificación de sabor enmascarado para administración por vía oral comprende encapsular atomoxetina con un polímero que tiene una funcionalidad de amonio cuaternario; y añadir un medio de suspensión ajustado a un pH al que la atomoxetina es sustancialmente insoluble, para

- suspender la atomoxetina encapsulada; en el que la atomoxetina tiene un sabor enmascarado por la combinación del polímero y el medio. En el procedimiento, el polímero para la encapsulación de atomoxetina o la partícula que contiene atomoxetina se disuelve en una disolución o disolvente elegido por su mala solubilidad para atomoxetina y buena solubilidad para el polímero. Ejemplos de disolventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, cloroformo, cloruro de metileno, ciclohexano y tolueno, usados tanto en combinación como usados solos. Las dispersiones acuosas de polímeros también pueden usarse para formar micropartículas de atomoxetina.
- La encapsulación de atomoxetina o unidad farmacéutica por el polímero puede realizarse mediante un procedimiento tal como suspensión, disolución o dispersión del principio farmacéuticamente activo en una disolución o dispersión de recubrimiento de material de polímero y secado por pulverización, recubrimiento en lecho fluidizado, coacervación simple o compleja, coevaporación, co-molienda, dispersión en masa fundida y técnicas de evaporación de emulsión-disolvente, y similares.
- El polvo de atomoxetina recubierto de polímero también puede aplicarse como una alternativa para la preparación de polvos reconstituibles, es decir, productos de atomoxetina en polvo seco que se reconstituyen como suspensiones en un vehículo líquido tal como agua antes de uso. Los polvos reconstituibles tienen una larga estabilidad en almacén y las suspensiones, una vez reconstituidas, tienen enmascaramiento del sabor adecuado.
- Un aspecto de la divulgación se refiere a una forma de dosificación líquida de sabor enmascarado que comprende: partículas de un agente activo, en la que el agente activo es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un polímero que encapsula las partículas, en la que el polímero tiene grupos amonio cuaternario sobre el esqueleto del polímero; y un medio de suspensión líquido para suspender las partículas encapsuladas, en la que el medio de suspensión líquido comprende un medio basado en agua ajustado a un pH predeterminado al que la atomoxetina sigue siendo sustancialmente insoluble. Preferentemente, el agente activo es clorhidrato de atomoxetina.
- El polímero que encapsula las partículas puede ser un copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario, o un copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato de trietilamonio.
- En ciertos casos de la invención, la relación de polímero con respecto a agente activo en la forma de dosificación líquida de atomoxetina de sabor enmascarado es aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 10:1.
- La divulgación también proporciona una forma de dosificación líquida de atomoxetina de sabor enmascarado en la que la atomoxetina o su sal está en forma de complejo de intercambio iónico, un complejo de ciclodextrina o como una mezcla con una cera, un lípido, un inhibidor de la disolución, un agente enmascarador del sabor, un agente supresor del sabor, un vehículo, un excipiente, una carga, o una combinación que comprende al menos una de las formas anteriores.
- La divulgación incluye formas de dosificación líquidas de atomoxetina de sabor enmascarado como se han descrito anteriormente que comprenden además un polímero adicional, en las que el polímero adicional es un éter de celulosa, un éster de celulosa y polímeros que se disuelven a pH ácido o alcalino.
- La divulgación incluye formas de dosificación líquidas de atomoxetina de sabor enmascarado como se han descrito anteriormente, en las que el medio de suspensión comprende además un agente de tamponamiento.
- La divulgación también incluye casos en los que el agente de tamponamiento de la forma de dosificación líquida de atomoxetina de sabor enmascarado tiene una concentración de tampón de 0,1 a 1 moles/litro.
- La divulgación incluye formas de dosificación líquidas de sabor enmascarado como se han descrito anteriormente que comprenden además un estabilizador, en las que el estabilizador es metilcelulosa, alginato de sodio, goma xantana, (poli)alcohol vinílico, celulosa microcristalina, sílices coloidales, arcilla de bentonita, o una combinación de cualquiera de los estabilizadores anteriores.
- En ciertos casos, la invención incluye formas de dosificación líquidas de atomoxetina de sabor enmascarado como se han descrito anteriormente en las que el tamaño de partícula es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 micrómetros.
- En ciertos casos, la forma de dosificación líquida de atomoxetina de sabor enmascarado es una forma de rápida disolución.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE BOMBA OSMÓTICA

- Otra forma de dosificación de atomoxetina es una formulada con tecnología de "bomba osmótica", tal como la tecnología OROS (Alza Corporation, Mountain View, CA). Tales formas de dosificación tienen una pared de membrana permeable al fluido (semipermeable, un miembro de accionamiento expansible osmóticamente activo (la capa de empuje osmótico) y una elemento de densidad para administrar la atomoxetina. En una forma de dosificación de bomba osmótica, el material activo puede dispensarse por un medio de salida que comprende un

canal, orificio o similares, por la acción del miembro de accionamiento osmóticamente activo. La atomoxetina de la forma de dosificación de bomba osmótica puede formularse como una formulación termo-sensible en la que la atomoxetina es dispersada en una composición termo-sensible. Alternativamente, la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener un elemento termo-sensible que comprende una composición termo-sensible en la superficie de separación de la capa de empuje osmótico y la composición de atomoxetina.

La forma de dosificación de bomba osmótica comprende una membrana semipermeable. La cápsula u otro dispensador de la forma de dosificación de bomba osmótica puede proveerse de una pared externa que comprende el material selectivamente semipermeable. Un material selectivamente permeable es uno que no afecta adversamente un huésped o animal, es permeable al paso de un fluido acuoso externo, tal como agua o fluidos biológicos, a la vez que sigue siendo esencialmente impermeable al paso de atomoxetina, y mantiene su integridad en presencia de una composición termo-sensible termotrópica, es decir, no se funde o erosiona en su presencia. El material selectivamente semipermeable que forma la pared externa es sustancialmente insoluble en fluidos corporales, no tóxico y no erosionable.

Materiales representativos para formar la pared selectivamente semipermeable incluyen homopolímeros semipermeables, copolímeros semipermeables y similares. Materiales adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de celulosa, monoésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Estos polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución, GS, sobre su unidad de anhidroglucosa superior a 0 hasta 3, ambos incluidos. Por grado de sustitución se indica el número promedio de grupos hidroxilo originariamente presentes sobre la unidad de anhidroglucosa que son sustituidos por un grupo sustituyente, o convertidos en otro grupo. La unidad de anhidroglucosa puede estar parcialmente o completamente sustituida con grupos tales como acilo, alcanilo, aroilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato y grupos formadores de polímeros semipermeables similares.

Otros materiales selectivamente semipermeables incluyen, por ejemplo, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos, mono-, di- y tri-alquenilatos, mono-, di- y tri-arailatos de mono-, di- y tri-celulosa, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Polímeros a modo de ejemplo que incluyen acetato de celulosa que tiene un G.S. de 1,8 a 2,3 y un contenido de acetilo de aproximadamente el 32 a aproximadamente el 39,9%; diacetato de celulosa que tiene un G.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de aproximadamente el 21 a aproximadamente el 35%; triacetato de celulosa que tiene un G.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de aproximadamente el 34 a aproximadamente el 44,8%, y similares. Polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un G.S. de 1,8 y un contenido de propionilo de aproximadamente el 38,5%; acetato-propionato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente el 1,5 a aproximadamente el 7% y un contenido de propionilo de aproximadamente el 39 a aproximadamente el 42%; acetato-propionato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 3%, un contenido de propionilo promedio de aproximadamente el 39,2 a aproximadamente el 45% y un contenido de hidroxilo de aproximadamente el 2,8 a aproximadamente el 5,4%; acetato-butilato de celulosa que tiene un G.S. de 1,8, un contenido de acetilo de aproximadamente el 13 a aproximadamente el 15%, y un contenido de butirilo de aproximadamente el 34 a aproximadamente el 39%; acetato-butilato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 29,5%, un contenido de butirilo de aproximadamente el 17 a aproximadamente el 53%, y un contenido de hidroxilo de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 4,7%; triacilatos de celulosa que tienen un G.S. de 2,9 a 3 tal como trivaleriato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulosa y tripropionato de celulosa; diésteres de celulosa que tienen un G.S. de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa y similares; ésteres de celulosa mixtos tales como acetato-valeriato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, propionato-succinato de celulosa, acetato-octanoato de celulosa, valeriato-palmitato de celulosa, acetato-heptonato de celulosa, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

Polímeros selectivamente semipermeables adicionales incluyen, por ejemplo, acetaldehído-acetato de dimetilcelulosa, acetato-etilcarbamato de celulosa, acetato-metilcarbamato de celulosa, dimetilaminoacetato de celulosa, poliamidas semi-permeables, poliuretanos semipermeables, polisulfanos semi-permeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros selectivamente semipermeables reticulados formados por la coprecipitación de un polianión y un policación, cauchos de silicona selectivamente semipermeables, derivados de poliestireno semipermeables, poli(estirenosulfonato de sodio) semipermeable, polímeros de cloruro de poli(vinilbenciltrimetil)amonio semipermeables y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

El miembro de accionamiento osmóticamente expansible, o capa de empuje osmótico, de la forma de dosificación de bomba osmótica de cápsula blanda es la capa interior hinchable y expansible. Los materiales usados para formar la capa de empuje osmótico son materiales poliméricos puros y/o materiales poliméricos mezclados con agentes osmóticos que interactúan con agua o un fluido biológico, absorben el fluido y se hinchan o expanden a un estado de equilibrio. El polímero debe presentar la capacidad para retener una fracción significativa del fluido empapado en la estructura molecular del polímero. Tales polímeros pueden ser, por ejemplo, polímeros de gel que pueden hincharse o expandirse a un grado muy alto, que normalmente presentan aproximadamente un aumento de volumen de 2 a 50

5 veces. Los polímeros hidrófilos hinchables, también conocidos como osmopolímeros, puede estar no reticulados o ligeramente reticulados. Las reticulaciones pueden ser enlaces covalentes o iónicos poseyendo el polímero la capacidad para hincharse, pero no para disolverse en presencia de fluido. El polímero puede ser de origen vegetal, animal o sintético. Materiales poliméricos útiles para el presente fin incluyen poli(metacrilato de hidroxialquilo) que

10 tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 5.000.000, poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 360.000, hidrogeles aniónicos y catiónicos, complejos de poli(electrolitos), poli(alcohol vinílico) que tiene un bajo residuo de acetato, una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa, una composición hinchable que comprende metilcelulosa mezclada con un agar moderadamente reticulado, un copolímero hinchable en agua producido por una dispersión de copolímero finamente

15 dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno o isobutileno, polímero hinchable en agua de N-vinil-lactamas, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. Otros polímeros gelificables que empapan y retienen fluido útiles para formar la capa de empuje osmótico incluyen pectina que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 300.000, polisacáridos tales como agar, goma arábica, karaya, tragacanto, alginas y guar, carboxipolímero ácido y sus derivados de sales, poli(acrilamidas), polímeros de anhídrido indenomaleico hinchables en agua; poli(ácido acrílico) que tiene un peso molecular de aproximadamente 80.000 a aproximadamente 200.000, polímeros de poli(óxido de etileno) que tienen un peso molecular de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 5.000.000 y superior, copolímeros de injerto de almidón, polímeros de intercambio de polianiones y policationes, copolímeros de almidón-poliacrilonitrilo, polímeros de acrilato con absorbabilidad de agua de aproximadamente 400 veces su peso original, diésteres de

20 poliglucano, una mezcla de poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(N-vinil-2-pirrolidona), zeína disponible como prolamina, polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 100.000, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

La capa de accionamiento osmóticamente expansible de la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener adicionalmente un compuesto osmóticamente eficaz (osmoagente) que puede usarse puro o mezclado

25 homogéneamente o heterogéneamente con el polímero hinchable para formar la capa de accionamiento osmóticamente expansible. Tales osmoagentes incluyen solutos osmóticamente eficaces que son solubles en fluido empapado en el polímero hinchable, y presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable contra un fluido exterior. Osmoagentes adecuados incluyen, por ejemplo, compuestos sólidos tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato de potasio, sulfato de sodio,

30 manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los osmoagentes anteriores. La presión osmótica en atmósferas, atm, del osmoagente puede ser superior a aproximadamente cero atm, y generalmente aproximadamente cero atm a aproximadamente 500 atm, o superior.

El polímero expansible hinchable de la capa de accionamiento osmóticamente expansible, además de proporcionar una fuente de accionamiento para administrar la atomoxetina de la forma de dosificación, también puede funcionar

35 de matriz de soporte para un compuesto osmóticamente eficaz. El compuesto osmótico puede estar homogéneamente o heterogéneamente mezclado con el polímero para dar la pared expansible deseada o bolsa expansible. La composición en un caso presentemente preferido comprende (a) al menos un polímero y al menos un compuesto osmótico, o (b) al menos un compuesto osmótico sólido. Generalmente, una composición comprenderá aproximadamente el 20% a aproximadamente el 90% en peso de polímero y aproximadamente el 80% a

40 aproximadamente el 10% en peso de compuesto osmótico, comprendiendo una composición presentemente preferida de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 75% en peso de polímero y de aproximadamente el 65% a aproximadamente el 25% en peso de compuesto osmótico.

La atomoxetina de la forma de dosificación de bomba osmótica puede formularse como una formulación termo-sensible en la que la atomoxetina es dispersada en una composición termo-sensible. Alternativamente, la forma de

45 dosificación de bomba osmótica puede contener un elemento termo-sensible que comprende una composición termo-sensible en la superficie de separación de la capa de empuje osmótico y la composición de atomoxetina. Composiciones termo-sensibles representativas y sus puntos de fusión son del siguiente modo: manteca de cacao (32°C-34°C), manteca de cacao más 2% de cera de abeja (35°C-37°C), monoestearato y diestearato de propilenglicol (32°C-35°C), aceites hidrogenados tales como aceite vegetal hidrogenado (36°C-37,5°C), 80% de

50 aceite vegetal hidrogenado y 20% de monopalmitato de sorbitano (39°C-39,5°C), 80% de aceite vegetal hidrogenado y 20% de polisorbato 60, (36°C-37°C), 77,5% de aceite vegetal hidrogenado, 20% de trioleato de sorbitano, 2,5% de cera de abeja y 5,0% de agua destilada, (37°C-38°C), mono-, di-, y triglicéridos de ácidos que tienen 8-22 átomos de carbono que incluyen ácidos saturados e insaturados tales como palmítico, esteárico, oleico, linoleico, linoléico y araquidónico; triglicéridos de ácidos grasos saturados con mono- y diglicéridos (34°C-35,5°C), mono- y diestearatos de propilenglicol (33°C-34°C), aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado (35°C-39°C), un polímero de

55 bloque de polioxi-alquileo y propilenglicol; polímeros de bloque que comprenden óxido de 1,2-butileno al que se añade óxido de etileno; copolímeros de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno, alcoholes grasos y grasas endurecidas (33°C-36°C), hexadienol y lanolina-trietanolamina-monoestearato de glicerilo hidratado (38°C), mezclas eutécticas de mono-, di- y triglicéridos (35°C-39°C), WITEPSOL#15, triglicérido de ácido graso vegetal saturado con monoglicéridos (33,5°C-35,5°C), WITEPSOL H32 libre de grupos hidroxilo (31°C-33°C), WITEPSOL W25 que tiene un valor de saponificación de 225-240 y un punto de fusión de (33,5°C-35,5°C), WITEPSOL E75 que tiene un valor de saponificación de 220-230 y un punto de fusión de (37°C-39°C), un polialquilenglicol tal como polietilenglicol

60 1000, un polímero de óxido de etileno lineal (38°C-41°C), polietilenglicol 1500 (38°C-41°C), monoestearato de

polietilenglicol (39°C-42,5°C), 33% de polietilenglicol 1500, 47% de polietilenglicol 6000 y 20% de agua destilada (39°C-41°C), 30% de polietilenglicol 1500, 40% de polietilenglicol 4000 y 30% de polietilenglicol 400 (33°C-38°C), mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados que tienen 11 a 17 átomos de carbono, (33°C-35°C), y similares. Las composiciones termo-sensibles que incluyen vehículos termo-sensibles son útiles para guardar

5 atomoxetina en una composición sólida a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 33°C, manteniendo un límite inmiscible en la superficie de separación de la composición de hinchamiento, y para dispensar el agente en una composición fluida a una temperatura superior a aproximadamente 33°C y preferentemente entre aproximadamente 33°C y aproximadamente 40°C.

La cantidad de atomoxetina presente en la forma de dosificación de bomba osmótica es aproximadamente 25 mg a aproximadamente 2 g o más. La forma de dosificación osmótica puede formularse para administración de una vez al día o menos frecuente.

La atomoxetina en la forma de dosificación de bomba osmótica puede formularse por varias técnicas conocidas en la técnica para formular formas de dosificación orales sólidas y líquidas. Las formulaciones de atomoxetina de la forma de dosificación de bomba osmótica pueden formularse por granulación en húmedo. En un procedimiento de granulación en húmedo a modo de ejemplo, la atomoxetina y los componentes que comprenden la capa de atomoxetina se mezclan usando un disolvente orgánico, tal como alcohol isopropílico-dicloruro de etileno 80:20 v:v (volumen:volumen) como fluido de granulación. Para este fin puede usarse otro fluido de granulación tal como alcohol desnaturalizado al 100%. Los componentes que forman la capa de atomoxetina se pasan individualmente por un tamiz, tal como un tamiz de 40 de malla, y luego se mezclan minuciosamente en una mezcladora. A continuación, los otros componentes que comprenden la capa de atomoxetina se disuelven en una parte del fluido de granulación, tal como el codisolvente descrito anteriormente. Entonces, la última mezcla preparada en húmedo se añade lentamente a la mezcla de atomoxetina con agitación continua en la mezcladora. El fluido de granulación se añade hasta que se produce una mezcla húmeda, masa húmeda que luego es obligada a pasar por un tamiz tal como un tamiz de 20 de malla sobre bandejas de horno. La mezcla se seca durante aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas a aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C. Entonces, los gránulos secos se tamizan con un tamiz tal como un tamiz de 20 de malla. A continuación, un lubricante se pasa por un tamiz tal como un tamiz de 80 de malla y se añade a la mezcla de gránulos del tamiz secos. La granulación se pone en jarras de molienda y se mezcla en un molino de jarras durante aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos. La capa de empuje también puede prepararse por las mismas técnicas de granulación en húmedo. Las composiciones se prensan en sus capas individuales en una prensa de compresión de capas KILIAN.

Otro procedimiento de fabricación que puede usarse para proporcionar la capa de atomoxetina y la capa de accionamiento osmóticamente expansible comprende mezclar los componentes en polvo para cada capa independientemente en un granulador de lecho fluidizado. Después de que los componentes en polvo se mezclen secos en el granulador, un fluido de granulación, por ejemplo, poli(vinilpirrolidona) en agua, o en alcohol desnaturalizado, o en 95:5 de alcohol etílico/agua, o en mezclas de etanol y agua, se pulveriza sobre los polvos. Opcionalmente, los componentes pueden disolverse o suspenderse en el fluido de granulación. Entonces, los polvos recubiertos se secan en un granulador. Este procedimiento granula los componentes presentes en su interior a la vez que añade el fluido de granulación. Después de secarse los gránulos, al granulador se añade un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio. Entonces, los gránulos para cada capa separada se prensan del modo anteriormente descrito.

La formulación de atomoxetina de empuje osmótico y la capa de empuje osmótico de la forma de dosificación de empuje osmótico también pueden fabricarse mezclando la atomoxetina con componentes formadores de la composición y prensando la composición en una lámina sólida que posee las dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del compartimento. En otra fabricación, la atomoxetina, otros componentes formadores de la composición de atomoxetina y un disolvente se mezclan en un sólido, o un semisólido, mediante procedimientos tales como molienda en molino de bolas, calandrado, agitación o molienda en molino de rodillos, y luego se prensan en una forma que forma la capa. A continuación, una capa de una composición que comprende un osmopolímero y un osmoagente opcional se ponen en contacto con la capa que comprende la atomoxetina. La disposición de la primera capa que comprende la atomoxetina y la segunda capa que comprende el osmopolímero y la composición de osmoagente opcional puede llevarse a cabo usando una técnica de compresión de capas convencional. La pared semipermeable puede aplicarse por moldeo, pulverización o inmersión de las formas de bicapa comprimidas en materiales formadores de la pared. También se usa un procedimiento de recubrimiento de suspensión en aire que incluye suspender y voltear las dos capas en corriente de aire hasta que la composición formadora de pared rodee las capas para formar la pared semi-permeable de las formas de dosificación osmótica.

El dispensador de la forma de dosificación de bomba osmótica puede estar en forma de una cápsula. La cápsula puede comprender una cápsula dura osmótica y/o una cápsula blanda osmótica. La cápsula dura osmótica puede estar compuesta por dos partes, una tapa y un cuerpo, que se ajustan juntos después de que el cuerpo más grande se llene con atomoxetina. Las cápsulas duras osmóticas pueden ajustarse juntas por deslizamiento o desplazando telescópicamente la sección de tapa sobre la sección de cuerpo, rodeando así completamente y encapsulando la atomoxetina. Las cápsulas duras pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica.

La cápsula blanda de la forma de dosificación de bomba osmótica puede ser una cápsula blanda osmótica de una sola pieza. Generalmente, la cápsula blanda osmótica es de construcción cerrada que encapsula la atomoxetina. La cápsula blanda puede prepararse por diversos procedimientos, tales como el procedimiento en placas, el procedimiento de matrices rotatorias, el procedimiento de matrices recíprocas y el procedimiento continuo.

- 5 Materiales útiles para formar la cápsula de la forma de dosificación de bomba osmótica son materiales comercialmente disponibles que incluyen gelatina, gelatina que tiene una viscosidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 milipoises y una consistencia de hasta aproximadamente 150 gramos; gelatina que tiene un valor de consistencia de aproximadamente 160 a aproximadamente 250; una composición que comprende gelatina, glicerina, agua y dióxido de titanio; una composición que comprende gelatina, eritrosina, óxido de hierro y dióxido de titanio; una composición que comprende gelatina, glicerina, sorbitol, sorbato de potasio y dióxido de titanio; una composición que comprende gelatina, goma arábiga, glicerina y agua; y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores.

- 15 La composición formadora de la pared semipermeable puede aplicarse a la superficie exterior de la cápsula en disposición laminar por moldeo, conformado, pulverización por aire, inmersión o cepillado con una composición formadora de la pared semipermeable. Otras técnicas que pueden usarse para aplicar la pared semipermeable son el procedimiento de suspensión en aire y los procedimientos de recubrimiento en bandejas. El procedimiento de suspensión en aire incluye suspender y moldear la disposición de cápsula en una corriente de aire y una composición formadora de la pared semipermeable hasta que la pared rodee y recubre la cápsula. El procedimiento puede repetirse con una composición formadora de la pared semipermeable diferente para formar una pared laminada semipermeable.

- 25 Disolventes adecuados a modo de ejemplo para fabricar la pared semipermeable incluyen disolventes inorgánicos y orgánicos inertes que no perjudican adversamente los materiales, la pared de la cápsula, la atomoxetina, la composición termo-sensible, el miembro expansible o el dispensador final. Disolventes para fabricar la pared semipermeable puede ser disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes halogenados, disolventes cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos y combinaciones que comprenden uno o más de los disolventes anteriores. Disolventes particulares incluyen acetona, alcohol de diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilcetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetilico de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de los mismos tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno, metanol, y combinaciones que comprenden uno o más de los disolventes anteriores. La pared semipermeable puede aplicarse a una temperatura algunos grados inferior al punto de fusión de la composición termo-sensible. Alternativamente, la composición termo-sensible puede cargarse en el dispensador después de aplicar la pared semipermeable.

El medio de salida o agujero en la forma de dosificación de bomba osmótica, para liberar la atomoxetina, puede formarse por perforación mecánica o láser, o por erosión de un elemento erosionable en la pared, tal como un tapón de gelatina. El orificio puede ser un polímero insertado en la pared semipermeable, polímero que es un polímero poroso y tiene al menos un poro, o polímero que es un polímero microporoso y tiene al menos un micro-poro.

40 FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA PARA LIBERACIÓN EN EL ESTÓMAGO Y EL TUBO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

- Una formulación de liberación controlada a modo de ejemplo para liberación de atomoxetina en el estómago y el tubo gastrointestinal es una en la que la atomoxetina está dispersada en una matriz polimérica que es hinchable en agua en vez de ser simplemente hidrófila, que tiene una tasa de erosión que es sustancialmente más lenta que su tasa de hinchamiento y que libera atomoxetina principalmente por difusión. La tasa de difusión de la atomoxetina fuera de la matriz puede ralentizarse aumentando el tamaño de partícula de la atomoxetina, por la elección del polímero usado en la matriz y/o por la elección del peso molecular del polímero. La matriz es un polímero de peso molecular relativamente alto que se hincha tras la ingestión, preferentemente a un tamaño que es al menos aproximadamente dos veces su volumen sin hinchar, y que promueve la retención gástrica durante el modo alimentado. Tras el hinchamiento, la matriz también puede convertirse durante un periodo de tiempo prolongado de un polímero vítreo en un polímero que es de consistencia gomosa, o de un polímero cristalino en uno gomoso. Entonces, el fluido penetrante produce la liberación de la atomoxetina de un modo gradual y prolongado mediante el procedimiento de difusión por disolución, es decir, disolución de atomoxetina en el fluido penetrante y difusión del fármaco disuelto fuera de la matriz. La propia matriz es sólida antes de la administración y, una vez administrada, sigue estando sin disolver en (es decir, no es erosionada por) el fluido gástrico durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que sustancialmente toda la atomoxetina sea liberada por el procedimiento de difusión por disolución durante el modo alimentado. Por sustancialmente toda se indica que más o igual de aproximadamente el 90% en peso, preferentemente más o igual de aproximadamente el 95% en peso de la atomoxetina, es liberada. Por tanto, el factor limitante de la tasa en la liberación de la atomoxetina puede ser la difusión controlada de atomoxetina de la matriz en vez de la erosión, disolución o descomposición química de la matriz.

Por tanto, para agentes activos solubles tales como atomoxetina, el hinchamiento de la matriz polimérica alcanza dos objetivos: (i) hace que el comprimido se hinche a un tamaño suficientemente grande para ser retenido en el estómago durante el modo alimentado, y (ii) retarda la tasa de difusión del agente activo soluble un tiempo suficientemente grande para proporcionar la liberación controlada de múltiples horas del agente activo en el estómago.

La matriz formadora de polímero hinchable en agua es un polímero que es no tóxico que se hincha de un modo dimensionalmente ilimitado tras empaparse en agua, y que proporciona la liberación sostenida de la atomoxetina incorporada. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros de celulosa y sus derivados (tales como, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina, polisacáridos y sus derivados, poli(óxidos de alquileo), polietilenglicoles, quitosano, poli(alcohol vinílico), goma xantana, copolímeros de anhídrido maleico, poli(vinilpirrolidona), almidón y polímeros basados en almidón, poli(2-etil-2-oxazolina), poli(etilenimina), hidrogeles de poliuretano y poli(ácidos acrílicos) reticulados y sus derivados. Otros ejemplos son copolímeros de los polímeros enumerado en la frase precedente que incluyen copolímeros de bloque y polímeros injertados. Ejemplos específicos de copolímeros son PLURONIC y TECTONIC, que son copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) disponibles de BASF Corporation, Chemicals Div., Wyandotte, Mich., EE.UU.

Los términos "celulosa" y "celulósicos" denotan un polímero lineal de anhidroglucosa. Polímeros celulósicos incluyen, por ejemplo, polímeros celulósicos sustituidos con alquilo que se disuelven en última instancia en el tubo gastrointestinal (GI) de un modo predeciblemente retardado. Los derivados de celulosa sustituidos con alquilo pueden ser aquellos sustituidos con grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno. Ejemplos específicos son metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. En términos de sus viscosidades, una clase de celulosa sustituidas con alquilo adecuada incluye aquellas cuya viscosidad es aproximadamente 100 a aproximadamente 110.000 centipoise como una disolución acuosa del 2% a 20°C. Otra clase incluye aquellas cuya viscosidad es aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 centipoise como una disolución acuosa del 1% a 20°C. Celulosas sustituidas con alquilo a modo de ejemplo son hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Un ejemplo específico de una hidroxietilcelulosa es NATRASOL 250HX NF (National Formulary), disponible de Aqualon Company, Wilmington, Del., EE.UU.

Poli(óxidos de alquileo) adecuados son aquellos que tienen las propiedades descritas anteriormente para polímeros de celulosa sustituida con alquilo. Un ejemplo de un poli(óxido de alquileo) es poli(óxido de etileno), término que se usa en el presente documento para denotar un polímero lineal de óxido de etileno sin sustituir. Se prefieren polímeros de poli(óxido de etileno) que tienen pesos moleculares de aproximadamente 4.000.000 y superiores. Más preferidos son aquellos con pesos moleculares de aproximadamente 4.500.000 a aproximadamente 10.000.000, e incluso más preferidos son polímeros con pesos moleculares de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 8.000.000. Poli(óxidos de etileno) preferidos son aquellos con un peso molecular promedio en peso dentro del intervalo de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 1×10^7 , y preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 9×10^5 a aproximadamente 8×10^6 . Los poli(óxidos de etileno) se caracterizan frecuentemente por su viscosidad en disolución y pueden tener una viscosidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000.000 centipoise para una disolución acuosa del 2% a 20°C. Dos ejemplos específicos de poli(óxidos de etileno) son POLYOX NF, calidad WSR Coagulant, peso molecular 5 millones, y calidad WSR 303, peso molecular 7 millones, ambos disponibles de Dow.

Pueden usarse gomas de polisacárido, tanto naturales como modificadas (semi-sintéticas). Ejemplos son dextrano, goma xantana, goma gellan, goma welan y goma rhamsan.

Los ácidos poliacrílicos reticulados de mayor utilidad son aquellos cuyas propiedades son las mismas que aquellas descritas anteriormente para celulosa sustituida con alquilo y polímeros de poli(óxido de alquileo). Ciertos ácidos poliacrílicos reticulados útiles en la divulgación son aquellos con una viscosidad de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 40.000 centipoise para una disolución acuosa del 1% a 25°C. Tres ejemplos específicos son CARBOPOL NF calidades 971P, 974P y 934P (BPGoodrich Co., Specialty Polymers and Chemicals Div., Cleveland, Ohio, EE.UU.). Otros ejemplos incluyen polímeros conocidos como WATER LOCK, que son copolímeros de almidón/acrilatos/acrilamida disponibles de Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, EE.UU.

La hidrofilia y la hinchabilidad en agua de estos polímeros hacen que las matrices que contienen atomoxetina se hinchen en tamaño en la cavidad gástrica debido al acceso de agua con el fin de lograr un tamaño que será retenido en el estómago cuando se introduzca durante el modo alimentado. Estas cualidades también hacen que las matrices se vuelvan resbaladizas, que proporciona resistencia a la peristalsis y adicionalmente promueve su retención en el estómago. La tasa de liberación de la atomoxetina de la matriz es principalmente dependiente de la tasa de empapamiento de agua y la tasa a la que la atomoxetina se disuelve y difunde del polímero hinchado, que a su vez está relacionada con la solubilidad y la tasa de disolución de la atomoxetina, el tamaño de partícula de la atomoxetina y la concentración de atomoxetina en la matriz. Por tanto, debido a que estos polímeros se disuelven muy lentamente en el líquido gástrico, la matriz mantiene su integridad física durante al menos un periodo de tiempo sustancial, en muchos casos al menos el 90% y preferentemente más del 100% del periodo de dosificación. Entonces, las partículas se disolverán o descompondrán lentamente. La disolución o descomposición completa puede no producirse hasta 24 horas o más después de que cese el periodo de dosificación previsto, aunque en la

mayoría de los casos la disolución o descomposición completa se producirá en el plazo de 10 a 24 horas después del periodo de dosificación.

Las formas de dosificación pueden incluir aditivos que confieren un pequeño grado de carácter hidrófobo para retardar adicionalmente la tasa de liberación de atomoxetina en el líquido gástrico. Un ejemplo de un retardante de la tasa de liberación tal es monoestearato de glicerilo. Otros ejemplos son ácidos grasos y sales de ácidos grasos, un ejemplo de las cuales es miristato de sodio. Las cantidades de estos aditivos cuando están presentes pueden variar; y en la mayoría de los casos la relación de peso de aditivo con respecto a atomoxetina será aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:1, y preferentemente aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:2.

La cantidad de polímero con respecto a atomoxetina puede variar, dependiendo de la tasa de liberación de atomoxetina deseada y del polímero, su peso molecular y excipientes que pueden estar presentes en la formulación. Sin embargo, la cantidad de polímero será suficiente para retener al menos aproximadamente el 40% de atomoxetina dentro de la matriz una hora después de la ingestión (o inmersión en el líquido gástrico). Preferentemente, la cantidad de polímero es de forma que al menos el 50% de la atomoxetina siga estando en la matriz una hora después de la ingestión. Más preferentemente, al menos el 60%, y lo más preferentemente al menos el 80%, de la atomoxetina sigue estando en la matriz una hora después de la ingestión. Sin embargo, en todos los casos, la atomoxetina será sustancialmente toda liberada de la matriz en el plazo de aproximadamente diez horas, y preferentemente en el plazo de aproximadamente ocho horas, después de la ingestión, y la matriz polimérica seguirá sustancialmente intacta hasta que toda la atomoxetina sea liberada. El término "sustancialmente intacta" se usa en el presente documento para denotar una matriz polimérica en la que la porción de polímero retiene sustancialmente su tamaño y forma sin deterioro debido a que se solubiliza en el líquido gástrico o debido a la rotura en fragmentos o partículas pequeñas.

Los polímeros hinchables en agua pueden usarse individualmente o en combinación. Ciertas combinaciones proporcionarán frecuentemente una liberación más controlada de atomoxetina que sus componentes cuando se usan individualmente. Una combinación a modo de ejemplo es polímeros basados en celulosa combinados con gomas, tales como hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa combinadas con goma xantana. Otro ejemplo es poli(óxido de etileno) combinado con goma xantana.

Los beneficios de esta forma de dosificación se lograrán durante un amplio intervalo de cargas de atomoxetina, con la relación de peso de atomoxetina con respecto a polímero de 0,01:99,99 a aproximadamente 80:20. Cargas preferidas (expresadas en términos de porcentaje en peso de atomoxetina con respecto a atomoxetina y polímero total) son de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 80%, más preferentemente de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 80%, y lo más preferentemente en ciertos casos de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70%. Sin embargo, para ciertas aplicaciones, los beneficios se obtendrán con cargas de atomoxetina del 0,01% al 80%, y preferentemente del 15% al 80%.

Como se indica anteriormente, las formas de dosificación encuentran su mayor utilidad cuando se administran a un sujeto que está en el estado digestivo (también denominado el modo posprandial o "alimentado"). El modo posprandial es distinguible del modo interdigestivo (o "en ayunas") por sus distintos patrones de actividad motora gastroduodenal, que determinan la retención gástrica o el tiempo de tránsito gástrico del contenido del estómago.

COMBINACIONES

Además de los casos en los que la atomoxetina es el único agente activo, la divulgación incluye formas de dosificación de combinación que también contienen otros agentes activos útiles en el tratamiento de afecciones tales como TDA y/o TDAH. Otros agentes activos útiles en el tratamiento de estos trastornos incluyen, pero no se limitan a, estimulantes, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos tricíclicos, bupropion, antagonistas alfa-adrenérgicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Por tanto, la divulgación incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos un estimulante, tal como metilfenidato, dextroanfetamina, amfetamina o pemolina. Por tanto, la divulgación incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos un antidepresivo tricíclico tal como desipramina, imipramina, nortriptilina, amitriptilina, doxepina o clomipramina. La divulgación incluyó formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y bupropion, un antidepresivo. La divulgación también incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos un antagonista alfa-adrenérgico, tal como clonidina o guanfacina. La divulgación incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos uno de los estabilizadores del estado de ánimo tales como litio, valproato o carbamazepina. La divulgación incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como paroxetina, sertalina y fluvoxamina.

Pacientes que presentan trastorno por déficit de atención están frecuentemente aquejados de otros trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen depresión, ansiedad, trastorno oposicionista/desafiante, trastorno bipolar, trastorno pervasivo del desarrollo y síndrome de Tourette. Por tanto, la divulgación incluye formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y al menos un agente activo útil en el tratamiento de estos trastornos.

Casos de la divulgación se refieren a compuestos que contienen atomoxetina y un agente neuroléptico tal como trifluoperazina, pimozida, flupentixol, clozapina, clorpromazina, flupentixol, decanoato de flufenazina, pipotiazina, risperidona o decanoato de haloperidol, como agente activo adicional.

5 La divulgación también se refiere a formas de dosificación de combinación que contienen atomoxetina y un ansiolítico como agente activo adicional. Ejemplos de ansiolíticos frecuentemente usados incluyen benzodiazepinas tales como lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato, diazepam y alprazolam.

10 La divulgación proporciona formas de dosificación como se describen en el presente documento, por ejemplo, formas de dosificación de cera, de recubrimiento por compresión, de sabor enmascarado y por rociado, además de otras formas de dosificación descritas en el presente documento, que contienen atomoxetina y al menos un agente activo adicional.

La divulgación también se refiere a procedimientos para tratar pacientes que padecen TDA o TDAH que comprenden administrar una cantidad eficaz de una forma de dosificación que contiene atomoxetina y al menos un agente activo adicional a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE ATOMOXETINA

15 La divulgación proporciona las formas de dosificación de atomoxetina y formas de dosificación que comprenden atomoxetina y uno o varios de otros agentes activos descritos en el presente documento formulados de manera que se alcancen perfiles de disolución particulares.

20 El perfil de disolución, o liberación, de la forma de dosificación de atomoxetina se obtiene sumergiendo la dosificación en 750 ml de HCl 0,1 N durante 2 horas a 37°C a una velocidad de 100 rpm y luego añadiendo 250 ml de tampón fosfato de sodio 0,2 M al medio de disolución para proporcionar un pH de 6,2. Alternativamente, los datos de la tasa de liberación de atomoxetina se obtienen para una forma de dosificación en el aparato 2 de la USP a 50 rpm usando 900 ml de tanto agua como HCl 0,1 N como medio de disolución. El perfil de disolución también puede medirse utilizando la prueba de liberación de fármaco (724), que incorpora la prueba patrón USP (2002) (Prueba (711)).

25 En un caso, la divulgación proporciona una forma de dosificación que presenta un perfil de disolución que es sustancialmente idéntico al de STRATTERA en el mismo medio de disolución.

30 La divulgación incluye una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente, presentando un perfil de disolución en un medio de disolución, por ejemplo, HCl 0,1 N, de forma que 4 horas después de combinar con el medio de disolución del 50 al 95% de la atomoxetina o la sal de atomoxetina sea liberado.

35 La divulgación también incluye un perfil de disolución de la forma de dosificación de atomoxetina de liberación controlada de forma que 1 hora después de combinar la forma de dosificación con un medio de disolución, por ejemplo, HCl 0,1 N, del 30 al 80% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, 2 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 40 al 85% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, 3 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 45 al 90% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, y 4 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 50 al 95% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado.

40 La divulgación incluye una forma de dosificación de atomoxetina de liberación controlada que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente, presentando un perfil de disolución en HCl 0,1 N de forma que 16 horas después de combinar la forma de dosificación con un medio de disolución menos del 90% de la atomoxetina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma sea liberado.

45 La divulgación también proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente, presentando un perfil de disolución en HCl 0,1 N de forma que 1 hora después de combinar la forma de dosificación con un medio de disolución del 5 al 15% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, 2 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 10 al 25% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, 4 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 15 al 35% de la atomoxetina o sal de atomoxetina sea liberado, 8 horas después de combinar la forma de dosificación con el medio de disolución del 25 al 50% de la atomoxetina o atomoxetina sea liberado.

Preferentemente, la atomoxetina en la forma de dosificación de liberación controlada está en forma de clorhidrato de atomoxetina.

55 La divulgación también proporciona las novedosas formas de dosificación de atomoxetina que incluyen las formulaciones de atomoxetina de cera, formas de dosificación recubiertas por compresión y formas de dosificación

por rociado que tienen un perfil de disolución que imita sustancialmente al de STRATTERA

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE ATOMOXETINA

La divulgación proporciona las formas de dosificación de atomoxetina y formas de dosificación que comprenden atomoxetina y uno o varios de otros los agentes activos (combinaciones) descritos en el presente documento formulados de manera que se alcancen niveles en plasma, valores de $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y ABC particulares.

En un caso, la divulgación proporciona una forma de dosificación que es la dosificación bioequivalente a una forma de dosificación de STRATTERA (Astra Zeneca) que contiene el mismo peso de atomoxetina. Una forma de dosificación tal presenta valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC desde el momento de la administración hasta 24 horas después de la administración que son del 80% al 120% de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC desde el momento de la administración hasta 24 horas después de la administración presentada por una forma de dosificación de STRATTERA que contiene el mismo peso de atomoxetina bajo las mismas condiciones.

La concentración en plasma de atomoxetina puede determinarse del siguiente modo: se toman muestras de sangre de pacientes inmediatamente antes de la dosificación y en intervalos de tiempo especificados después de la administración. La concentración de atomoxetina en la muestra de sangre se cuantifica usando extracción líquido-líquido y HPLC con detección UV. Un promedio de la concentración en plasma observada máxima de atomoxetina en un muestreo de pacientes administrados con la atomoxetina; normalmente al menos 12 pacientes se incluirían en un muestreo. La $C_{m\acute{a}x}$ promedio es de todos los pacientes muestreados. Alternativamente, la $C_{m\acute{a}x}$ promedio puede obtenerse a partir de datos de $C_{m\acute{a}x}$ logarítmicamente transformados. En este procedimiento, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de pacientes muestreados son transformados logarítmicamente y el análisis se hace en los datos transformados. Para un estudio cruzado de dos periodos, el modelo de ANOVA usado para calcular cálculos aproximados de la varianza del error y los mínimos cuadrados es idéntico para datos tanto transformados como sin transformar. La diferencia de procedimiento viene después de que los intervalos de confianza del 90% inferiores y superiores se encontraran por fórmulas basadas en la distribución de la t de Student. Entonces, los intervalos de confianza inferiores y superiores de los datos logarítmicamente transformados se retro-transforman con el fin de expresarlos en la escala original de la medición, como la media geométrica.

Formas de dosificación de liberación sostenida

En el presente documento se describe una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 48 horas (C_{48}) después de la administración a un paciente, por ejemplo, un paciente humano en el que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{48} es inferior a aproximadamente 4:1.

La divulgación también proporciona una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas (C_{24}) después de la administración a un paciente, por ejemplo, un paciente humano en el que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

Se contempla que el paciente humano administrado con una forma de dosificación de atomoxetina de liberación sostenida tal sea un metabolizador extensivo de atomoxetina.

La forma de dosificación de atomoxetina de liberación sostenida de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 20 ó 37 que puede, cuando se administra a un paciente humano, proporcionar una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 48 horas después de la administración (C_{48}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{48} es inferior a aproximadamente 4:1.

En el presente documento también se describen formas de dosificación de cera, de recubrimiento por compresión y por rociado de atomoxetina, como se han descrito anteriormente, que cuando se administran a un paciente humano proporcionan una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

Preferentemente, la atomoxetina en las formas de dosificación de liberación sostenida descritas en el presente documento está en forma de clorhidrato de atomoxetina.

La divulgación proporciona formas de dosificación de liberación sostenida como se han descrito anteriormente en las que la relación (por ejemplo, la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{24} o $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a C_{48}) se logra en el estado estacionario.

La divulgación también proporciona formas de dosificación de atomoxetina de liberación sostenida que comprenden atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación controlada que, en el estado estacionario, proporcionan una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{m\acute{a}x}$), una concentración en

plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{máx}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} .

- 5 Ciertas de estas formas de dosificación de liberación sostenida, cuando se administran a un paciente humano, en el estado estacionario, proporcionan una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{máx}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} .

La divulgación también proporciona formas de dosificación de cera, de recubrimiento por compresión y por rociado de atomoxetina como se han descrito anteriormente que cuando se administran a un paciente humano proporcionan una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx}$), una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 12 horas después de la administración (C_{12}) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre $C_{máx}$ y C_{12} es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre C_{12} y C_{24} . Preferentemente, la atomoxetina en estas formas de dosificación de cera de liberación sostenida, de recubrimiento por compresión y por rociado de atomoxetina está en forma de clorhidrato de atomoxetina.

- En ciertas de estas atomoxetina formas de dosificación de cera de liberación sostenida, de recubrimiento por compresión y por rociado de atomoxetina se proporciona una $C_{máx}$ entre 5,5 y 12 horas después de la administración. Ciertas otras de estas formas de dosificación de cera, de recubrimiento por compresión y por rociado de atomoxetina proporcionan una $C_{máx}$ entre 2 y 3,5 horas después de la administración.

Formas de dosificación de liberación pulsada

- En el presente documento también se describen formas de dosificación de atomoxetina de liberación pulsada que presentan perfiles de concentración en plasma característicos tras la administración. Es un objeto de la divulgación proporcionar una forma de dosificación de liberación pulsada de atomoxetina que proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima o "pulso" por la mañana y otra por la tarde o noche. En ciertos casos, la divulgación proporciona una forma de dosificación de atomoxetina que proporciona un pulso por la mañana seguido de un pulso por la tarde, aproximadamente 5 a 9 horas después, proporcionando así una segunda concentración en plasma máxima al final del día escolar sin la necesidad de administración en la escuela.

- Por tanto, la divulgación proporciona una forma de dosificación de atomoxetina de liberación pulsada oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación sostenida que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración en la que la relación de $C_{máx1}$ y $C_{máx2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1.

- La divulgación también proporciona una forma de dosificación de atomoxetina de liberación pulsada oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación pulsada que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 3 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 9 horas después de la administración en la que la relación de $C_{máx1}$ y $C_{máx2}$ está entre aproximadamente 1:4 y aproximadamente 4:1.

Preferentemente, la atomoxetina en estas formas de dosificación está en forma de clorhidrato de atomoxetina.

- La divulgación también proporciona una forma de dosificación oral de liberación pulsada de atomoxetina como se ha descrito anteriormente que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración, una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre aproximadamente $C_{máx1}$ y aproximadamente $C_{máx2}$ es sustancialmente igual a la concentración en plasma de atomoxetina promedio entre aproximadamente $C_{máx2}$ y aproximadamente C_{24} . En otras realizaciones la invención incluye una forma de dosificación de atomoxetina en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a C_{min1} es inferior a aproximadamente 4:1 o la relación de $C_{máx2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

- La divulgación proporciona además una forma de dosificación de atomoxetina de liberación pulsada oral como se ha descrito anteriormente que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) y una primera concentración en plasma de atomoxetina mínima (C_{min1}) entre 0 horas y aproximadamente 5 horas después de la administración, una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 9 horas después de la administración y una

concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a C_{min1} es inferior a aproximadamente 4:1 o la relación de $C_{máx2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

5 En ciertos casos, la divulgación se refiere a formas de dosificación de liberación pulsada de atomoxetina en las que $C_{máx2}$ se produce aproximadamente 12 a aproximadamente 14 horas después de la administración.

En otros casos, la divulgación se refiere a formas de dosificación de liberación pulsada de atomoxetina en las que $C_{máx1}$ se produce aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la administración.

10 La divulgación también incluye formas de dosificación de liberación pulsada de atomoxetina como se describen en el presente documento en las que, en el estado estacionario, la diferencia entre la relación de $C_{máx1}$ con respecto a C_{min1} y la relación de $C_{máx2}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente el 30% o, en ciertos casos, inferior a aproximadamente el 20%.

15 La divulgación proporciona además una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende una primera subunidad y una segunda subunidad, en la que la primera subunidad comprende atomoxetina y un primer material de retardo de la liberación y la segunda subunidad comprende atomoxetina y un segundo material de retardo de la liberación, en la que el primer y segundo material de retardo de la liberación puede ser igual o diferente, y en la que la forma de dosificación, en el estado estacionario, proporciona una concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx}$) y una concentración en plasma de atomoxetina aproximadamente 24 horas después de la administración (C_{24}) en la que la relación de $C_{máx}$ con respecto a C_{24} es inferior a aproximadamente 4:1.

Formas de dosificación de liberación semi-retardada

20 En el presente documento también se describen formas de dosificación de liberación semi-retardada en las que la concentración en plasma de atomoxetina pico se obtiene significativamente más tarde después de que la administración de la concentración en plasma de atomoxetina pico se obtenga tras la administración de una forma de liberación inmediata de atomoxetina. La divulgación también proporciona una forma de dosificación de liberación semi-retardada que proporciona una concentración de atomoxetina moderada tras la administración, seguido de una
25 concentración en plasma de atomoxetina por "pulso" mayor algunas horas después de la administración. El fin de tales formas de dosificación es proporcionar una dosificación de atomoxetina moderada tras la administración A.M., seguido de una dosificación mayor por la noche.

30 Por tanto, la divulgación proporciona una forma de dosificación de atomoxetina oral que, en el estado estacionario, proporciona una primera concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx1}$) entre 0 horas y aproximadamente 12 horas después de la administración y una segunda concentración en plasma de atomoxetina máxima ($C_{máx2}$) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a $C_{máx2}$ es superior a 1:1,5 e inferior a aproximadamente 1:4 o, en ciertos casos, en la que la relación de $C_{máx1}$ con respecto a $C_{máx2}$ es superior a aproximadamente 1:3 e inferior a aproximadamente 1:4.

Formas de dosificación caracterizadas por ABC

35 Las formas de dosificación de atomoxetina de la divulgación presentan concentraciones en plasma características con el tiempo. Cuando se integra, la gráfica de concentración en plasma con el tiempo proporciona un "área bajo la curva" o ABC característica.

40 Además, proporciona una forma de dosificación oral que proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por un peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la administración. La divulgación también proporciona las siguientes formas de dosificación de atomoxetina de liberación sostenida que tienen un ABC característica.

Una forma de dosificación que comprende atomoxetina que proporciona un ABC entre 0 y 24 horas después de la administración que es superior al 80 por ciento e inferior al 120 por ciento del ABC proporcionada por 2 veces el peso equivalente de STRATTERA entre 0 y 24 horas después de la administración.

45 Una forma de dosificación oral que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un forma de liberación sostenida que, en el estado estacionario, proporciona una primera ABC (ABC_1) entre 0 y aproximadamente 12 horas y una segunda ABC (ABC_2) entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 24 horas, en la que diferencia entre ABC_2 y ABC_1 es inferior a aproximadamente el 50%.

En un caso, la forma de dosificación oral tiene un ABC_1 y ABC_2 que son aproximadamente iguales.

50 La divulgación proporciona las formas de dosificación particulares descritas en el presente documento, por ejemplo, formulaciones de atomoxetina de cera, formulaciones de dosificación de recubrimiento por compresión, formulaciones de sabor enmascarado y similares formuladas para proporcionar los perfiles de concentración en plasma de atomoxetina y relaciones de ABC características descritas anteriormente.

FABRICACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE ATOMOXETINA

TECNOLOGÍA AMORFA

Los sólidos amorfos consisten en disposiciones desordenadas de moléculas y no poseen una red cristalina distinguible. La atomoxetina puede prepararse de tal forma que sustancialmente toda la atomoxetina esté presente en forma amorfa.

Un procedimiento para preparar atomoxetina amorfa sólida comprende mezclar base libre de atomoxetina o una sal de la misma con un disolvente tal como agua y un vehículo polimérico farmacéuticamente aceptable; y secar para formar una composición que comprende atomoxetina amorfa y vehículo polimérico.

En otro aspecto, una composición farmacéutica comprende sal de atomoxetina en forma sólida amorfa y vehículo polimérico, preparada por el procedimiento anteriormente mencionado.

Vehículos poliméricos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, acetato-ftalato de celulosa, acetato-butarato de celulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polipropileno, dextranos, dextrinas, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, quitosano, copolímeros de co(láctico/glicólida), poli(ortoéster), poli(anhidrato), poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), etileno-acetato de vinilo, lectinas, carbopoles, elastómeros de silicona, polímeros poliacrílicos, maltodextrinas, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), y alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, crospovidona, y combinaciones que comprenden uno o más de los vehículos anteriores.

Vehículos poliméricos preferidos son uno o más de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y polietilenglicol, en los que un vehículo polimérico más preferido es polivinilpirrolidona (PVP) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000.000. El vehículo polimérico más preferido es polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 450.000.

El vehículo polimérico es preferentemente miscible con tanto base libre de atomoxetina como la sal, capaz mantener la sal en una dispersión en sólido estado no cristalino homogénea después de haber eliminado el disolvente por evaporación y químicamente inerte con respecto a la base libre del principio activo, la sal de la base libre y la disolución de ácido.

La atomoxetina puede añadirse en forma tanto de base libre como de sal. Si la atomoxetina se añade en forma de base libre, el procedimiento comprende añadir un ácido correspondiente a una sal de atomoxetina a la mezcla o disolución de la base libre. Entonces, la base libre se convierte en una sal *in situ*, por ejemplo, mediante adición de un ácido inorgánico u orgánico. El ácido puede añadirse tanto como un gas, un líquido o como un sólido disuelto en un disolvente. Un ácido preferido es ácido fumárico y la cantidad molar de ácido añadido a la disolución de base libre de atomoxetina y vehículo puede estar tanto en proporción estequiométrica con respecto a la base libre de atomoxetina como ser superior a la cantidad molar de base libre de atomoxetina, especialmente cuando se añade como un gas.

El intervalo preferido de ácido añadido es aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,8 veces la cantidad molar de base libre de atomoxetina. Relaciones molares preferidas de atomoxetina con respecto a ácido fumárico son aproximadamente 2:1. Se entiende que tras la adición del ácido, la sal de base libre formada sigue estando disuelta en disolución con el vehículo polimérico.

La atomoxetina, el vehículo polimérico y el disolvente pueden combinarse en cualquier orden. Se prefiere que se combinen de un modo tal que se forme una disolución de sal de atomoxetina y el vehículo polimérico.

En la formación de una disolución de vehículo polimérico y disolvente, el calentamiento de la disolución no es necesario a menores concentraciones, pero es fuertemente preferido a mayores, siempre que la temperatura no produzca la descomposición o degradación de ningún material. Se prefiere añadir base libre de atomoxetina o sal después de disolver el vehículo polimérico en el disolvente, adecuadamente a aproximadamente 25° a aproximadamente 100°C, preferentemente a aproximadamente 45° a aproximadamente 80°C. Cuando la atomoxetina se añade como base libre, se prefiere formar una sal a una temperatura a la que la disolución final es clara. Para los casos más preferidos, una temperatura de al menos aproximadamente 60°C puede hacer que se forme una disolución transparente de sal de atomoxetina, aunque para otras concentraciones y casos, las disoluciones transparentes se forman a otras temperaturas. Se prefiere añadir sólo el calor para formar una disolución transparente.

La relación de atomoxetina con respecto a vehículo polimérico puede variarse durante un amplio intervalo y depende de la concentración de atomoxetina requerida en la forma de dosificación farmacéutica administrada en última instancia. La relación en peso de vehículo polimérico con respecto a sal de atomoxetina es aproximadamente 20:1 a aproximadamente 0,5:1; preferentemente aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1; más preferentemente aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1,5:1; lo más preferentemente aproximadamente 2:1.

Preferentemente se forma una disolución transparente. Tras la formación de la disolución transparente, el procedimiento continúa para recuperar el disolvente para formar una dispersión en estado sólido de la sal de base libre en el vehículo polimérico. Está previsto cualquier procedimiento de eliminación del disolvente que convierta una dispersión en estado sólido homogénea, aunque se prefieren procedimientos de evaporación a vacío o secado por pulverización. Los procedimientos de evaporación a vacío incluyen evaporación rotatoria, secado a vacío estático y la combinación de los mismos. Se entiende que un experto en la materia de las formulaciones farmacéuticas puede determinar una temperatura razonable a la que puede eliminarse el disolvente, dado que la temperatura no es tan alta como para producir la degradación o descomposición de los materiales; sin embargo, se prefiere que la evaporación se produzca a aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C. La evaporación del disolvente debe dar una dispersión en estado sólido que es homogénea y sustancialmente libre de agua. Por sustancialmente libre se indica que la dispersión en estado sólido contiene menos del 20% en peso de disolvente residual, preferentemente menos del 10%, más preferentemente menos del 5%, lo más preferentemente menos del 1%.

La relación de base libre de atomoxetina con respecto a vehículo polimérico puede variarse sobre un amplio intervalo y depende de la concentración de atomoxetina requerida en la forma de dosificación farmacéutica administrada en última instancia. Sin embargo, el intervalo preferido de atomoxetina en la dispersión sólida es de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% del peso de la dispersión sólida total, más preferible es de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50%, incluso más preferible es de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, lo más preferible es de aproximadamente el 33% del peso de la dispersión total. En términos de relación de peso de vehículo polimérico con respecto a atomoxetina, un intervalo preferido es aproximadamente 0,4:1 a 20:1.

En el procedimiento pueden añadirse excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes colorantes, aromatizantes, lubricantes y/o conservantes. La composición farmacéutica puede formularse mediante procedimientos convencionales de mezcla tales como combinación, carga, granulación y compresión. Estos agentes pueden utilizarse de manera convencional.

ADITIVO ADICIONAL OPCIONAL PARA FORMULACIONES DE ATOMOXETINA

EXCIPIENTES

Los excipientes son componentes añadidos a la formulación farmacéutica de agente activo distintos de atomoxetina, e incluyen sustancias inertes usadas como un diluyente o vehículo para atomoxetina. Los excipientes pueden añadirse para facilitar la fabricación, potenciar la estabilidad, controlar la liberación, potenciar las características del producto, potenciar la biodisponibilidad, potenciar la aceptabilidad del paciente, etc. Excipientes farmacéuticos incluyen aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, adyuvantes de compresión, colores, edulcorantes, conservantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, formadores de película, aromas, tintas de impresión, etc. Los aglutinantes contienen los componentes en la forma de dosificación juntos. Aglutinantes a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y hidroxietilcelulosa, azúcares, y combinaciones que comprenden uno o más de los aglutinantes anteriores. Los disgregantes se expanden cuando están húmedos haciendo que un comprimido se parta. Disgregantes a modo de ejemplo incluyen sustancias hinchables en agua, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, por ejemplo, L-HPC; polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), por ejemplo, Kollidon® CL y Polyplasdone® XL; carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), por ejemplo, Ac-di-sol®, Primellose®, glicolato sódico de almidón, por ejemplo, Primojel®; carboximetilcelulosa sódica, por ejemplo, Nymcel ZSB10®; carboximetilalmidón de sodio, por ejemplo, Explotab®; resinas de intercambio iónico, por ejemplo, Dower® o Amberlite®; celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®; almidones y almidón pregelatinizado, por ejemplo, Almidón 1500®, Sepistab ST200®; formalina-caseína, por ejemplo, Plas-Vita®, y combinaciones que comprenden una o más de las sustancias hinchables en agua anteriores. Los lubricantes, por ejemplo, ayudan en el procesamiento de materiales en polvo. Lubricantes a modo de ejemplo incluyen estearato de calcio, behenato de glicerol, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, aceite vegetal, estearato de cinc, y combinaciones que comprenden uno o más de los lubricantes anteriores. Los deslizantes incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio.

CARGAS

Ciertas formas de dosificación descritas en el presente documento contienen una carga, tal como una carga insoluble en agua, carga soluble en agua, y combinaciones de las mismas. La carga puede ser una carga insoluble en agua, tal como dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, polacrilina potásica, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, y combinaciones que comprenden una o más de las cargas anteriores. Cargas solubles en agua a modo de ejemplo incluyen azúcares y alcoholes de azúcar solubles en agua, preferentemente lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, manosa, dextrosa, galactosa, los alcoholes de azúcar correspondientes y otros alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, y combinaciones que comprenden una o más de las cargas anteriores.

PREPARACIÓN DE SUBUNIDADES QUE CONTIENEN ATOMOXETINA

La atomoxetina y cualquier aditivo opcional pueden prepararse de muchas formas diferentes, por ejemplo, como subunidades. Las pellas que comprenden un principio activo pueden prepararse, por ejemplo, por una técnica de peletización en masa fundida. En esta técnica, el principio activo en forma finamente dividida se combina con un aglutinante y otros componentes inertes opcionales y después la mezcla es peletizada, por ejemplo, trabajando mecánicamente la mezcla en una mezcladora de alto cizallamiento para formar las pellas (por ejemplo, pellas, gránulos, esferas, perlas, etc., denominadas en conjunto en el presente documento "pellas"). Después, las pellas pueden tamizarse con el fin de obtener pellas del tamaño requerido. El material de aglutinante también puede estar en forma particulada y tener un punto de fusión por encima de aproximadamente 40°C. Sustancias aglutinantes adecuadas incluyen, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los aglutinantes anteriores.

Las formas de dosificación oral pueden prepararse para incluir una cantidad eficaz de subunidades extruidas por fusión que contienen atomoxetina u otros agentes activos en forma de multipartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de las multipartículas extruidas por fusión pueden disponerse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación eficaz cuando se ingiere y se pone en contacto con el líquido gástrico.

Las subunidades, por ejemplo, en forma de multipartículas, pueden comprimirse en un comprimido oral usando equipo de compresión convencional usando técnicas convencionales. La formulación de comprimido puede incluir excipientes tales como, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa, agentes de granulación y de disgregación tales como almidón de maíz, aglutinantes tales como almidón y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio.

Alternativamente, las subunidades que contienen atomoxetina y que opcionalmente contienen agentes activos adicionales se añaden durante el procedimiento de extrusión y el extruido puede moldearse en comprimidos mediante procedimientos conocidos en la materia. El diámetro de la apertura de la extrusora o puerto de salida también puede ajustarse para variar el espesor de las barras extruidas. Además, la parte de salida de la extrusora no necesita ser redonda; puede ser oblonga, rectangular, etc. Las barras que salen pueden reducirse a partículas usando un cortador por hilo caliente, guillotina, etc.

Un sistema multiparticulado extruido en masa fundida puede estar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, pellas o similares, dependiendo del orificio de salida de la extrusora. Los términos "multiparticulado(s) extruido(s) en masa fundida" y "sistema(s) multiparticulado(s) extruido(s) en masa fundida" y "partículas extruidas en masa fundida" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen una pluralidad de subunidades, preferentemente dentro de un intervalo de tamaño y/o forma similar. Los multiparticulados extruidos en masa fundida pueden tener aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud y tener un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, los multiparticulados extruidos en masa fundida pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaño. Alternativamente, el extruido puede cortarse simplemente en masa fundida en longitudes deseadas y dividirse en dosis unitarias de atomoxetina sin la necesidad de una etapa de esferonización.

Las formas de dosificación extruidas en masa fundida pueden incluir adicionalmente combinaciones de multiparticulados extruidos en masa fundida que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos antes de encapsularse. Además, las formas de dosificación también pueden incluir una cantidad de atomoxetina formulada para la liberación inmediata para promover el efecto terapéutico. La atomoxetina formulada para la liberación inmediata puede incorporarse o recubrirse sobre la superficie de las subunidades después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o basado en matriz). Las formas de dosificación también pueden contener una combinación de perlas de liberación controlada y multiparticulados de matriz para lograr un efecto deseado.

Un material extruido en masa fundida puede prepararse sin la inclusión de subunidades que contienen atomoxetina, que se añaden después al extruido. Tales formulaciones tienen las subunidades y otros agentes activos mezclados junto con el material de matriz extruido. Entonces, la mezcla se comprime con el fin de proporcionar la liberación de atomoxetina u otros agentes activos. Tales formulaciones pueden ser particularmente ventajosas, por ejemplo, cuando un agente activo incluido en la formulación es sensible a temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

La forma de dosificación oral que contiene atomoxetina puede estar en forma de micro-comprimidos encerrados dentro de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina. Para esto puede usarse una cápsula de gelatina como se emplea en formulaciones farmacéuticas, tal como la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL, disponible de Pfizer.

PARTÍCULAS DE ATOMOXETINA

Muchas de las formas de dosificación orales descritas en el presente documento contienen atomoxetina y opcionalmente agentes activos adicionales en forma de partículas. Tales partículas pueden comprimirse en un comprimido, presentes en un elemento de núcleo de una forma de dosificación recubierta, tal como una forma de dosificación de sabor enmascarado, una forma de dosificación de recubrimiento por compresión o una forma de dosificación recubierta entérica, o pueden estar contenidas en una cápsula, forma de dosificación de bomba osmótica u otra forma de dosificación.

Para partículas tales como partículas de polvo, presentes en el elemento de núcleo de una forma de dosificación recubierta, el elemento de núcleo puede tener una distribución del tamaño de partícula con una mediana de aproximadamente 100 μm . Las partículas en la distribución pueden variar de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 250 μm , más preferentemente de 25 μm a aproximadamente 250 μm , lo más preferentemente de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 125 μm . Si la mediana de la distribución es próxima a cualquier extremo de la distribución, las características de enmascaramiento del sabor o de liberación sostenida pueden afectarse. En un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 25 μm a aproximadamente 250 μm , no más de aproximadamente el 25% de las partículas puede ser inferior a aproximadamente 25 μm , y no más de aproximadamente el 25% puede ser superior a aproximadamente 250 μm .

Otro parámetro a considerar es la forma de la partícula. La forma de la partícula puede influir en la cubrición y estabilidad del recubrimiento. Tanto la cristalinidad de la atomoxetina como la relación de aspecto de las partículas están relacionadas con la forma de la partícula. Se prefiere que la atomoxetina de las formas de dosificación recubiertas tenga una morfología cristalina; sin embargo, ángulos afilados sobre un cristal pueden producir debilidades en el recubrimiento. Estas esquinas afiladas pueden conducir a puntos de tensión sobre el recubrimiento y producir debilidades en la estructura conduciendo posiblemente a la liberación prematura de atomoxetina de la forma de dosificación. Además, las áreas de delgado recubrimiento son susceptibles a romperse y agrietarse y de ahí que sean ineficaces para la liberación sostenida y el enmascaramiento del sabor.

Con respecto a la relación de aspecto, se prefiere una baja relación de aspecto. La relación de aspecto es una medida de la longitud con respecto a la anchura. Por ejemplo, una baja relación de aspecto de aproximadamente 1 sería una caja o una esfera. Los cristales con una alta relación de aspecto están más orientados a cristales similares a agujas. Los cristales con una alta relación de aspecto pueden producir un recubrimiento relativamente delgado en las puntas de las agujas del cristal que conduce a una tasa de liberación más rápida de atomoxetina, que se prefiere. Una forma esférica de baja relación de aspecto de la partícula es ventajosa para tanto la solubilidad del recubrimiento como la alta carga útil de la atomoxetina. Por tanto, es más preferible que la relación de aspecto sea inferior a aproximadamente 3, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 2, y lo más preferentemente aproximadamente 1 proporcionando una forma sustancialmente redonda.

Las incoherencias en el tamaño y la forma pueden conducir a un recubrimiento incoherente. Si las partículas que contienen atomoxetina son de diferente tamaño y forma, los materiales de recubrimiento poliméricos tales como la etilcelulosa pueden depositarse de forma diferente sobre cada partícula. Por tanto, para las formas de dosificación recubiertas es preferible que sustancialmente todas las partículas de la forma de dosificación tengan sustancialmente el mismo tamaño y forma de manera que el procedimiento de recubrimiento esté mejor controlado y mantenido.

RECUBRIMIENTOS

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden recubrirse con un recubrimiento funcional o no funcional. El recubrimiento puede comprender de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40 por ciento en peso de la composición. El material de recubrimiento puede incluir un polímero, preferentemente un polímero formador de película, por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (peso molecular inferior, medio o mayor), acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio de sulfato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilpirrolidona, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

En aplicaciones tales como el enmascaramiento de sabor, el polímero puede ser un polímero insoluble en agua. Polímeros insolubles en agua incluyen etilcelulosa o dispersiones de etilcelulosa, polímeros de éster acrílico y/o metacrílico, acetatos, butiratos o propionatos de celulosa o copolímeros de acrilatos o metacrilatos que tienen un bajo contenido de amonio cuaternario, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

En las aplicaciones de liberación controlada, por ejemplo, el recubrimiento puede ser un polímero hidrófobo que modifica las propiedades de liberación de la atomoxetina de la formulación. Polímeros hidrófobos o insolubles en agua adecuados para la liberación controlada incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de poli(alcohol vinílico)-anhídrido maleico, polímeros de β -pineno, ésteres de glicerilo de resinas de la madera y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

La inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la composición de recubrimiento puede mejorar las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, puede ser ventajoso añadir plastificante a la etilcelulosa antes de usar la misma como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluida en una disolución de recubrimiento se basa en la concentración del polímero, por ejemplo, casi siempre de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 por ciento en peso del polímero. Sin embargo, las concentraciones del plastificante pueden determinarse por experimentación rutinaria.

Ejemplos de plastificantes para etilcelulosa y otras celulosas incluyen plastificantes tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, y combinaciones que comprenden uno o más de los plastificantes anteriores, aunque es posible que puedan usarse otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.).

Ejemplos de plastificantes para polímeros acrílicos incluyen ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo 21, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, 1,2-propilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, triacetina, y combinaciones que comprenden uno o más de los plastificantes anteriores, aunque es posible poder usar otros plastificantes (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.).

Un ejemplo de un recubrimiento funcional comprende un agente de recubrimiento que comprende un componente poco permeable al agua (a) tal como una alquilcelulosa, por ejemplo, una etilcelulosa, tal como AQUACOAT (una dispersión al 30% disponible de FMC, Filadelfia, PA) o SURELEASE (una dispersión al 25% disponible de Colorcon, West Point, PA) y un componente soluble en agua (b), por ejemplo, un agente que puede formar canales por el componente poco permeable al agua tras la hidratación o disolución del componente soluble. Preferentemente, el componente soluble en agua es un material polimérico de bajo peso molecular, por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa, hidroxialquil(alquilcelulosa) y carboximetilcelulosa, o sales de las mismas. Ejemplos particulares de estos materiales poliméricos solubles en agua incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. El componente soluble en agua puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa, tal como METHOCEL. El componente soluble en agua es preferentemente de peso molecular relativamente bajo, preferentemente inferior a o igual a aproximadamente 25.000 de peso molecular, o preferentemente inferior a o igual a aproximadamente 21.000 de peso molecular.

En el recubrimiento funcional, el total de la porción soluble en agua (b) y la porción poco permeable al agua (a) están presentes en relaciones de peso (b):(a) de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 2:1, preferentemente aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:1, y más preferentemente en una relación de aproximadamente 2:3. Aunque las relaciones desveladas en el presente documento se prefieren para duplicar tasas de liberación diana de formas de dosificación presentemente comercializadas, pueden usarse otras relaciones para modificar la velocidad con la que el recubrimiento permite la liberación de atomoxetina. El recubrimiento funcional puede comprender de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, preferentemente de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30%, más preferentemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, y todavía más preferentemente de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 10% de la formulación total. Para formulaciones de pella se prefiere que el recubrimiento comprenda de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25% del peso de la pella total. Para formulaciones de comprimido el recubrimiento puede comprender de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, o aproximadamente el 6% de la formulación total.

En ciertos casos, particularmente cuando el recubrimiento proporciona enmascaramiento del sabor, se prefiere que el recubrimiento sea un recubrimiento sustancialmente continuo y sustancialmente libre de agujeros. Por "recubrimiento sustancialmente continuo" se indica un recubrimiento que retiene un aspecto liso y continuo cuando se amplifica 1000 veces bajo un microscopio electrónico de barrido y en el que no son evidentes agujeros o rotura del recubrimiento.

Pueden usarse procedimientos adecuados para aplicar el recubrimiento a la atomoxetina. Pueden usarse procedimientos tales como coacervación simple o compleja, polimerización interfacial, secado de líquido, gelificación térmica e iónica, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluidizado, recubrimiento en bandeja, deposición electrostática. Puede lograrse una naturaleza sustancialmente continua del recubrimiento, por ejemplo, por secado por pulverización de una suspensión o dispersión de atomoxetina en una disolución de la composición de recubrimiento que incluye un polímero en un disolvente en un gas de secado que tiene un bajo punto de rocío.

Si se usa un disolvente para aplicar el recubrimiento, el disolvente es preferentemente un disolvente orgánico que constituye un buen disolvente para el material de recubrimiento, pero es sustancialmente un no disolvente o mal disolvente para atomoxetina. Aunque la atomoxetina puede disolverse parcialmente en el disolvente, se prefiere que el principio activo precipite en el disolvente durante el procedimiento de secado por pulverización más rápidamente que el material de recubrimiento. El disolvente puede seleccionarse de alcoholes tales como metanol, etanol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (cloruro de metileno), hidrocarburos tales como ciclohexano, y combinaciones que comprenden uno o más de los disolventes anteriores. Se ha encontrado que el diclorometano (cloruro de metileno) es particularmente adecuado.

La concentración de polímero en el disolvente será normalmente inferior a aproximadamente el 75% en peso, y normalmente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso. Después del recubrimiento puede dejarse que las formas de dosificación recubiertas se curen durante al menos aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C, más preferentemente de aproximadamente 55°C.

Los recubrimientos pueden tener de aproximadamente 0,005 micrómetros a aproximadamente 25 micrómetros de espesor, preferentemente de aproximadamente 0,05 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros.

PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE ATOMOXETINA

El término "forma de dosificación" denota una forma de una formulación que contiene una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico con una única administración. Si la formulación es un comprimido o cápsula, la forma de dosificación es normalmente un comprimido o cápsula tal. La frecuencia de administración que proporcionará los resultados más eficaces de un modo eficiente sin sobredosis variará con las características de la formulación de atomoxetina particular, que incluyen tanto sus características farmacológicas como sus características físicas tales como solubilidad, y con las características de la matriz hinchable tales como su permeabilidad, y las cantidades relativas de fármaco y polímero. En la mayoría de los casos, la forma de dosificación será de forma que se logren resultados eficaces con la administración no más frecuentemente que una vez cada ocho horas o más, preferentemente una vez cada doce horas o más, e incluso más preferentemente una vez cada veinticuatro horas o más.

La forma de dosificación puede prepararse por diversas técnicas de mezcla, trituración y fabricación convencionales fácilmente evidentes para aquellos expertos en la química de formulaciones de fármacos. Ejemplos de tales técnicas son del siguiente modo:

- (1) Compresión directa usando punzones y matrices apropiadas; los punzones y las matrices se ajustan a una prensa de fabricación de comprimidos rotatoria;
- (2) Moldeo por inyección o compresión usando moldes adecuados ajustados a una unidad de compresión
- (3) Granulación seguida de compresión; y
- (4) Extrusión en forma de una pasta, en un molde o para un extruido que va a cortarse en longitudes.

Cuando las partículas se preparan por compresión directa, la adición de lubricantes puede ser útil y algunas veces importante para promover el flujo del polvo y para evitar el encapuchado de la partícula (rotura de una parte de la partícula) cuando se alivia la presión. Lubricantes útiles son estearato de magnesio (en una concentración del 0,25% al 3% en peso, preferentemente inferior al 1% en peso, en la mezcla en polvo), y aceite vegetal hidrogenado (preferentemente triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteárico y palmítico a aproximadamente el 1% al 5% en peso, lo más preferentemente aproximadamente el 2% en peso). Pueden añadirse excipientes adicionales para potenciar la fluidez del polvo y reducir la adherencia.

PELLAS QUE CONTIENEN ATOMOXETINA EN CÁPSULAS

Pueden prepararse formas de dosificación oral para incluir una cantidad eficaz de subunidades extruidas en masa fundida en forma de multipartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de los multiparticulados extruidos en masa fundida puede disponerse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación eficaz cuando se ingiere y se pone en contacto con el líquido gástrico.

COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN ATOMOXETINA EN CÁPSULAS

La composición puede estar en forma de micro-comprimidos encerrados dentro de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina. Para esto puede usarse una cápsula de gelatina empleada en el campo de la formulación farmacéutica, tal como la cápsula de gelatina dura CAPSUGEL, disponible de Pfizer.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de su alcance.

Ejemplo 1. formulación de cera de clorhidrato de atomoxetina en forma de comprimido

Se preparan núcleos de comprimido de clorhidrato de atomoxetina de la siguiente formulación del siguiente modo (la Tabla I presenta las fórmulas en % en peso, mientras que la Tabla II presenta las mismas fórmulas en cantidades de mg por 500 mg de forma de dosificación de clorhidrato de atomoxetina):

TABLA I					
Componente	Fórmula 1 (% en peso)	Fórmula 2 (% en peso)	Fórmula 3 (% en peso)	Fórmula 4 (% en peso)	Fórmula 5 (% en peso)
Matriz					
Clorhidrato de atomoxetina	81,97	73,86	70,72	66,00	67,68
Cera carnauba	16,39	24,67	28,29	33,00	27,07
Dibehenato de glicerilo					4,06
Adyuvantes de procesamiento					
Dióxido de silicio coloidal hidrófobo (CAB-O-SIL M5)					0,11
Estearato de magnesio	1,64	1,47	0,99	1,00	1,08
Núcleo total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Matriz					
Clorhidrato de atomoxetina	45,7	45,7	45,7	45,7	45,7
Cera carnauba	12,5	21,25	25,0	31,25	25,0
Adyuvantes de procesamiento					
Hidrófobo dióxido de silicio coloidal (CAB-O-SIL M5)					0,1
Estearato de magnesio	1,25	1,25	0,88	0,94	1,0
Núcleo total	59,5	68,2	71,6	77,9	71,8

5

El clorhidrato de atomoxetina se mezcla con cera carnauba y se granula en masa fundida en caliente. Entonces, el gránulo se muele y se añaden y se mezclan los adyuvantes de procesamiento estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. Entonces, la mezcla se comprime.

Ejemplo 2. formulación de cera recubierta de clorhidrato de atomoxetina

- 10 Núcleos de la fórmula 3 en el Ejemplo 1 anterior se recubren a 35°C a 40°C con una disolución de recubrimiento funcional que comprende 5% de OPADRY II Yellow (Colorcon), 20% de SURELEASE (Colorcon) y 75% de agua desionizada. El recubrimiento se aplica de manera que el recubrimiento comprenda el 2%, 4% o el 6% de la formulación total.

Ejemplo 3. formulación de cera recubierta de clorhidrato de atomoxetina (curada)

- 15 Núcleos de la fórmula 2 anterior (aproximadamente 170 mg de cera carnauba/núcleo) se recubren con una disolución de recubrimiento funcional que comprende 5% de OPADRY II Yellow (Colorcon, West Point, PA), 20% de SURELEASE (Colorcon, West Point, PA) y 75% de agua desionizada como en el Ejemplo 2. El recubrimiento se aplica de manera que el recubrimiento sea el 6% de la formulación final. Una parte de los núcleos recubiertos se cura durante 1 hora a 55°C.

20

Ejemplo 4. preparación de cera de clorhidrato de atomoxetina recubierta que contiene un adyuvante de procesamiento

Otro ejemplo de la invención incluye la formulación expuesta a continuación.

TABLA III		
Componente		
Matriz	% de formulación total	Peso (mg)
Clorhidrato de atomoxetina	45,7	68,4
Cera carnauba	21,89	38,8
Adyuvantes de procesamiento		
Dióxido de silicio coloidal hidrófobo (CAB-O-SIL M5)	0,14	0,2
Estearato de magnesio	0,97	1,40
Recubrimiento		
Opadry clear	2,26	3,24
Recubrimiento SURELEASE	3,39	4,86
Recubrimiento total	5,65	8,10
Comprimido total	80,00	125,00

- 5 El clorhidrato de atomoxetina se mezcla con la cera carnauba y se granula en masa fundida en caliente. Entonces, el gránulo se muele y se añaden y se mezclan los adyuvantes de procesamiento estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. Entonces, los comprimidos (todavía sin recubrir) se recubren con una mezcla de los componentes de recubrimiento a 35°C a 40°C y los comprimidos se curan durante 1 a 2 horas a 55°C.

Los comprimidos de la invención se prueban cuando se preparan recientemente y después del almacenamiento a 40°C durante 1, 2 ó 3 meses.

10 **Ejemplo 5. comprimidos recubiertos por compresión**

Se preparan comprimidos recubiertos por compresión a partir de núcleos de la siguiente formulación:

Componente (mg/comprimido)	
Clorhidrato de atomoxetina	22,8
Fosfato de dicalcio	6,9
Cera carnauba	10,0
CAB-O-SIL (sílice)	0,1
Estearato de magnesio	0,2
Núcleo total	40,0

Los componentes se mezclan juntos y se comprimen para formar una composición de núcleo. Entonces, la composición de núcleo se recubre por compresión con la siguiente composición:

Componente (mg/comprimido)	
Clorhidrato de atomoxetina	22,8
Lactosa monohidratada	87,2
METHOCEL K4M	48,0
CAB-O-SIL (sílice)	0,5
Estearato de magnesio	1,5
Recubrimiento por compresión total	160,0

- 15 Los componentes de la composición de recubrimiento por compresión se mezclan juntos y aproximadamente la mitad de la mezcla (aproximadamente 100 mg) se dispone en una matriz y se comprime ligeramente. Una composición de núcleo, como se ha preparado anteriormente, se dispone en aproximadamente el centro de la matriz y se cubre con la otra mitad de la composición de recubrimiento por compresión y se comprime en la matriz para

formar un comprimido. Entonces, a algunos comprimidos se les da otra "dosis de carga" de liberación inmediata de 10 mg adicionales de clorhidrato de atomoxetina por comprimido.

Los datos de la tasa de liberación del clorhidrato de atomoxetina se obtienen para estos comprimidos en el aparato 2 de la USP a 50 rpm usando 900 ml de tanto agua como HCl 0,1 N como medio de disolución.

5 Ejemplo 6. formulación recubierta por compresión que contiene hpmc

Los núcleos del Ejemplo 5 se usan con una composición de recubrimiento por compresión que contiene (por comprimido):

TABLA IV			
	15% de HPMC	20% de HPMC	40% de HPMC
Componente	mg por comprimido	mg por comprimido	mg por comprimido
Clorhidrato de atomoxetina	45,7	45,7	45,7
Lactosa monohidratada	222,3	196,3	130,2
METHOCEL K4M	48	64,0	130,1
CAB-O-SIL (sílice)	1	1,0	1
Estearato de magnesio	3	3,0	3
Recubrimiento por compresión total	320	320,0	320

10 Los comprimidos se preparan como en el Ejemplo 5 (excepto que no se añadió dosis de carga) y los perfiles de disolución se miden como en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7. comprimidos recubiertos por compresión que tienen relaciones de núcleo:recubrimiento fijas

15 Los núcleos del Ejemplo 5 se usan con una composición de recubrimiento por compresión que comprende 12 mg de clorhidrato de atomoxetina para proporcionar una relación de núcleo_{AA}:Recubrimiento_{AA} de 4:3 (Ejemplo 7A). Se preparan formulaciones de clorhidrato de atomoxetina adicionales como se expone a continuación para proporcionar una relación de núcleo_{AA}:Recubrimiento_{AA} de 1:3 (Ejemplo 7B) y 3:1 (Ejemplo 7C). La disolución de atomoxetina se prueba en HCl 0,1 N.

TABLA V			
Núcleo (mg/comprimido):			
Componente	Ejemplo 7A (4:3)	Ejemplo 7B (1:3)	Ejemplo 7C (3:1)
Clorhidrato de atomoxetina	26,1	11,4	34,3
Fosfato de dicalcio	27,4	42,9	17,9
Cera carnauba	25,9	25,1	27,2
CAB-O-SIL (sílice)	0,2	0,2	0,2
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4
Núcleo total	80,0	80,0	80,0
Recubrimiento por compresión (mg/comprimido):			
Clorhidrato de atomoxetina	19,6	34,3	11,4
Lactosa monohidratada	240,4	225,7	249,4
METHOCEL K4M	56,0	56,0	56,0
CAB-O-SIL (sílice)	1,0	1,0	1,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0
Recubrimiento por compresión total	320,0	320,0	320,0

Ejemplo 8. formulación recubierta por compresión que contiene methocel k100m

20 Se prepara una de formulación de clorhidrato de atomoxetina recubierta por compresión utilizando METHOCEL K100M, manitol y una relación de núcleo_{AA}:Recubrimiento_{AA} 4:1. Los datos de disolución se obtienen usando dos velocidades de rotación.

Componente de núcleo (mg/comprimido)	
Clorhidrato de atomoxetina	36,6
Fosfato de dicalcio	17,2
Cera carnauba	15,7
Estearato de magnesio	0,5
Núcleo total	70,0
Componente de recubrimiento por compresión (mg/comprimido)	
Clorhidrato de atomoxetina	9,1
Gránulos de manitol (Pearlitol SD 200)	234,4
METHOCEL K100M	82,5
CAB-O-SIL (sílice)	1,0
Estearato de magnesio	3,0
Recubrimiento por compresión total	330,0

Ejemplo 9. forma de dosificación sólida de clorhidrato de atomoxetina de sabor enmascarado

Se produce una suspensión con la siguiente composición: clorhidrato de atomoxetina (45,7 gramos), EUDRAGIT (50 gramos), etanol (500 ml) y laurilsulfato de sodio (2 gramos). La suspensión se seca por pulverización a una temperatura de entrada del gas de 101°C para producir un polvo fino fluido libre que tiene propiedades de liberación sostenida satisfactorias y enmascaramiento del sabor adecuado del clorhidrato de atomoxetina.

Ejemplo 10. forma de liberación retardada de clorhidrato de atomoxetina

Núcleo:

Componentes Cantidad (mg)

Componentes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de atomoxetina	45,7
Kollidon 90F (povidona USP)	3,00
Agua purificada	57,00
Ácido esteárico	1,1
Total (peso seco)	49,8

La povidona se disuelve primero en agua. El clorhidrato de atomoxetina se dispone en la cámara de pulverización superior de un aparato de lecho fluidizado Glatt GPCG1. La disolución de povidona se pulveriza sobre el principio activo usando las siguientes condiciones:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /hora
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/minuto
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bar (0,28 MPa)

Una vez se ha completado la granulación, los gránulos se pasan a través de un tamiz (1 mm de malla). El ácido esteárico se pesa, se añade y se mezcla en una mezcladora en V. La mezcla resultante se comprime en comprimidos (9/32 pulgadas de diámetro y 9/32 pulgadas de curvatura) estando la dureza promedio entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 120 kP.

Entonces, los núcleos de comprimido se recubren con la siguiente formulación.

Componentes	Cantidad (mg)
Núcleos de comprimido	49,8
ETHOCEL PR100 (etilcelulosa)	2,35
Kollidon 90F (povidona USP)	2,35
PEG 1450	0,70
Alcohol desnaturalizado	70,00
Total (peso seco)	55,20

Ethocel, povidona y PEG 1450 se disuelven primero en alcohol desnaturalizado. Entonces, la disolución de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos de comprimido en una bandeja de recubrimiento (Vector LCDS) con los siguientes parámetros de pulverización:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bar (0,28 MPa)

Ejemplo 11. forma de dosificación de liberación retardada de clorhidrato de atomoxetina con recubrimiento modificado

Se preparan núcleos de comprimido como en el Ejemplo 11. El recubrimiento se modifica mediante la adición de 0,20 mg de un pigmento de óxido de hierro rojo para permitir la identificación de los comprimidos. El peso del comprimido total es 55,4 mg. El recubrimiento y el procedimiento de recubrimiento son como en el Ejemplo 11.

Ejemplo 12. comprimidos de clorhidrato de atomoxetina de liberación inmediata y de liberación controlada combinados

En esta formulación, una parte del clorhidrato de atomoxetina mezclado con un aglutinante se pulveriza sobre el comprimido recubierto del Ejemplo 11. Esto produce la liberación inmediata de la atomoxetina del recubrimiento, a la vez que se mantiene la liberación controlada de atomoxetina del núcleo.

Núcleo:

Componentes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de atomoxetina	45,7
Kollidon 90F (povidona USP)	3,00
Agua purificada	53,00
Ácido esteárico	1,10
Total (peso seco)	49,80

El núcleo se prepara mediante el procedimiento facilitado en el Ejemplo 11. Entonces, estos núcleos de comprimido se recubren con la siguiente formulación.

Primer recubrimiento:

Componentes	Cantidad (mg)
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	2,35
Kollidon 90F (povidona USP)	2,35
PEG 1450	0,70
Alcohol desnaturalizado	70,00

El primer recubrimiento se aplica por el procedimiento de pulverización facilitado en el Ejemplo 11. Entonces, el núcleo de comprimido recubierto se pulveriza con un segundo recubrimiento que contiene el resto de atomoxetina.

Segundo recubrimiento

Componentes Cantidad (mg)

Núcleo de comprimido recubierto	55,20
Clorhidrato de atomoxetina	3,00
ETHOCEL (etilcelulosa)	1,66
Alcohol desnaturalizado	30,00
Total (peso seco)	59,86

El segundo recubrimiento se aplica mediante el procedimiento usado para aplicar el primer recubrimiento.

El perfil de disolución de este comprimido es una combinación de dos perfiles, el primero es un perfil de liberación inmediata y el segundo un perfil de liberación controlada.

Ejemplo 13. formulación de clorhidrato de atomoxetina de liberación retardada libre de disolvente

Núcleo:

Componentes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de atomoxetina	45,7
Ácido esteárico	1,66
AVICEL (celulosa microcristalina)	6,66
No se requiere disolvente	
Total (peso seco)	54,02

- 5 El clorhidrato de atomoxetina y el ácido esteárico se disponen en la cámara de un aparato de lecho fluidizado GLATT GPCG1. Los polvos se fluidizan con aire caliente. Los polvos se calientan hasta que la temperatura del producto alcanza 50-55°C; en ese momento se produce la granulación. Entonces, el producto se enfría hasta temperatura ambiente. Se pulveriza Avicel sobre los gránulos usando los siguientes parámetros:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Temperatura de entrada	60-65°C

- 10 Una vez se ha completado la granulación, los gránulos se pasan a través de un tamiz (1 mm) y la celulosa microcristalina se pesa, se añade y se mezcla en una mezcladora en V. La mezcla resultante se comprime en comprimidos (9/32 pulgadas de diámetro y 9/32 pulgadas de curvatura) estando la dureza promedio entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 12,0 kP (kilopondios). Entonces, estos núcleos de comprimido se recubren con la siguiente formulación.

Recubrimiento:

Componentes Cantidad (mg)

Núcleos de comprimido	54,02
ETHOCEL (etilcelulosa)	1,66
KOLLIDON 90F (povidona USP)	1,66
PEG 1450	,50
Alcohol desnaturalizado	70,00
Total (peso seco)	57,84

El procedimiento de recubrimiento es como se facilita en el Ejemplo 11.

- 15 Alternativamente, el núcleo se recubre con el siguiente recubrimiento; se usa el mismo procedimiento de recubrimiento.

Ejemplo 13a. Recubrimiento alternativo

Componentes Cantidad (mg)

Núcleos de comprimido	54,02
ETHOCEL (etilcelulosa)	2,66
KOLLIDON 90F (povidona USP)	1,00
PEG 1450	1,66
Alcohol desnaturalizado	100,00
Total (peso seco)	59,34

- 20 **Ejemplo 14. formulación de clorhidrato de atomoxetina de liberación retardada, formulación de núcleo alternativa**

Uno de los dos recubrimientos expuestos en el Ejemplo 14 se aplica a la siguiente formulación de núcleo.

Núcleo:

Componentes Cantidad (mg)

Clorhidrato de atomoxetina	45,70
Behenato de glicerilo	3,00
Avicel (celulosa microcristalina) No se requiere disolvente	6,00
Total (peso seco)	54,70

El procedimiento de fabricación del núcleo es idéntico al proporcionado en el Ejemplo 14, excepto que la mezcla en polvo se calienta a 65°C.

Ejemplo 15. formulación de clorhidrato de atomoxetina de liberación retardada

5 Núcleo

Componentes Cantidad (mg)

Clorhidrato de atomoxetina	45,70
Polietilenglicol 8000	6,75
Aceite mineral	0,9
Agua purificada	36,00
Total (peso seco)	53,4

El polietilenglicol 8000 se disuelve primero en agua. Entonces se suspende aceite mineral en la disolución de PEG. El clorhidrato de atomoxetina se dispone en la cámara de pulverización superior de un aparato de lecho fluidizado Glatt GPCG1. La disolución de PEG y aceite mineral se pulveriza sobre el principio activo, con los siguientes parámetros:

10

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,2 bar (0,22 MPa)

Una vez se ha completado la granulación, los gránulos se pasan a través de un tamiz (1 mm de malla) y se comprimen en comprimidos (7 mm de diámetro y 7 mm de curvatura) con dureza promedio de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 12,0 kP. Entonces, estos núcleos de comprimido se recubren con la siguiente formulación.

Recubrimiento:

Componentes	Cantidad (mg)
Núcleos de comprimido	53,4
ETHOCEL (etilcelulosa)	1,50
KOLLIDON 90F (povidona USP)	1,50
PEG 1450	0,45
Alcohol desnaturalizado	63,00
Total (peso seco)	56,85

15 El procedimiento de recubrimiento es como se proporciona en el Ejemplo 11.

Alternativamente, la formulación de núcleo de este ejemplo puede recubrirse con la siguiente formulación de recubrimiento.

Recubrimiento

Componentes Cantidad (mg)

Núcleos de comprimido	53,4
ETHOCEL (etilcelulosa)	2,40
KOLLIDON 90F (povidona USP)	0,90
PEG 1450	0,60
Alcohol desnaturalizado	90,0

Total (peso seco)	57,30
-------------------	-------

Ejemplo 16. formulación de clorhidrato de atomoxetina de liberación retardada

Núcleo:

Componentes Cantidad (mg)

Clorhidrato de atomoxetina	45,7
PVA (poli(acetato de vinilo) USP)	1,60
Agua purificada	33,00
Behenato de glicerilo	1,40
Total (peso seco)	48,70

- 5 El PVA se disuelve primero en agua. El clorhidrato de atomoxetina se dispone en la cámara de pulverización superior de un aparato de lecho fluidizado GLATT GPCG1. La disolución de PVA se pulveriza sobre el principio activo, con los siguientes parámetros:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bar (0,28 MPa)

- 10 Una vez se ha completado la granulación, los gránulos se pasan por un tamiz (1 mm de malla) y el behenato de glicerilo se pesa, se añade y se mezcla en una mezcladora en V. La mezcla resultante se comprime en comprimidos (9/32 pulgadas de diámetro y 9/32 pulgadas de curvatura) estando la dureza promedio entre aproximadamente 6,0 y 12,0 kP. Entonces, estos núcleos de comprimido se recubren con la siguiente formulación.

Primer recubrimiento

Componentes	Cantidad (mg)
Núcleos de comprimido	48,70
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	2,10
Kollidon 90F (povidona USP)	0,90
PEG 1450	0,45
Alcohol desnaturalizado	66,00
Total (peso seco)	52,15

Primero se disuelven ETHOCEL, povidona y PEG 1450 en alcohol desnaturalizado. Entonces, la disolución de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos de comprimido en una bandeja de recubrimiento (Vector LCDS) con los siguientes parámetros de pulverización:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bar (0,28 MPa)

- 15 Segundo recubrimiento

Componentes Cantidad (mg)

Comprimidos recubiertos	52,15
EUDRAGIT L30 D-55	2,10
Dióxido de silicio	0,63
PEG 1450	0,42
Citrato de trietilo	0,21
Agua	12,00
Total (peso seco)	54,88

- 5 Primero se disuelven PEG y citrato de trietilo 1450 en la mitad de la cantidad de agua. Entonces se añade EUDRAGIT y la disolución se agita durante 45 minutos. Se suspende dióxido de silicio en la cantidad restante de agua y se homogeneiza. Entonces, la suspensión de dióxido de silicio se añade a la dispersión de EUDRAGIT. Los comprimidos se recubren en una bandeja de recubrimiento (VECTOR LCDS) con los siguientes parámetros de pulverización:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	55°C
Presión de pulverización	2,8 bar (0,28 MPa)

Ejemplo 17. polivinilpirrolidona (pvp) 29/32k: atomoxetina, base de peso 2:1, secado en horno (formulación de atomoxetina amorfa)

- 10 Clorhidrato de atomoxetina (4,62 g) y agua purificada en caliente (60°C, 48 ml) se añaden a un matraz Erlenmeyer de 125 ml se añade PVP 29/32K (8,1210 g). El matraz Erlenmeyer se sumerge en baño de agua a 60°C. Se añade HCl 1,0 N caliente (60°C, 13,6 ml) al matraz Erlenmeyer de 125 ml y se agita durante aproximadamente 5 minutos. Aproximadamente 5 ml de la disolución caliente se transfieren usando una pipeta a una placa de cristalización precalentada (60°C) y se seca en un horno de bandejas a 60°C durante 71 horas para dar un producto sólido que contiene clorhidrato de atomoxetina amorfo.

15 **Ejemplo 18. pvp 29/32k/clorhidrato de atomoxetina, base de peso 2:1, secado a vacío**

Aproximadamente 5 ml de la disolución caliente preparada en el Ejemplo 18 se transfieren usando una pipeta al matraz de fondo redondo de 50 ml precalentado (60°C). La muestra se seca bajo vacío estático a 60°C durante 29 horas dando un producto sólido que contiene clorhidrato de atomoxetina amorfo.

Ejemplo 19. pvp 29/32k/clorhidrato de atomoxetina, base de peso 1:1, secado a vacío

- 20 PVP que tiene una distribución de peso molecular correspondiente a 29/32K (22,24 g), el clorhidrato de atomoxetina (22,21 g) y agua purificada (278 g) se añaden a un matraz de 250 ml (equipado con una barra de agitación magnética). El contenido del matraz se agita y se calienta a una temperatura de aproximadamente 60°C con una placa caliente con agitación para obtener una disolución transparente. La disolución caliente se seca por pulverización sobre fosfato de calcio dibásico dihidratado (187,344 g) usando una secadora de lecho fluidizado de mesa.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de recubrimiento por compresión que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo, agente activo que es atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un material ceroso; y
5 una composición de recubrimiento que comprende un polímero hidrófilo, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre la composición de núcleo.
2. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 1, en la que el agente activo es clorhidrato de atomoxetina.
3. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 2, en la que la composición de
10 recubrimiento comprende además el agente activo.
4. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 3, en la que el agente activo que comprende la composición de recubrimiento es clorhidrato de atomoxetina.
5. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 3, en la que la relación de agente
15 activo en la composición de núcleo con respecto a agente activo en la composición de recubrimiento es aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1.
6. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 3 en la que la relación de agente activo en la composición de núcleo con respecto a agente activo en la composición de recubrimiento es superior a aproximadamente 5:3.
7. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la
20 que el material ceroso es cera carnauba, trihehenina, alcoholes grasos, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol palmítico, ácidos grasos, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abeja, o una mezcla de cualquier combinación de los mismos.
8. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la
25 que el polímero hidrófilo comprende un polímero de celulosa hidrófilo.
9. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 8 que comprende:
una composición de núcleo que comprende un agente activo que es clorhidrato de atomoxetina y en la que el polímero de celulosa hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
10. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 1 que comprende:
30 la composición de núcleo que comprende un agente activo que es atomoxetina o clorhidrato de atomoxetina, cera carnauba; y
comprendiendo la composición de recubrimiento el agente activo e hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo.
11. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 10 que comprende:
35 la composición de núcleo que comprende clorhidrato de atomoxetina y cera carnauba, comprendiendo la composición de recubrimiento clorhidrato de atomoxetina e hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la composición de recubrimiento se recubre por compresión sobre el núcleo, y
que comprende una composición de recubrimiento adicional que comprende clorhidrato de atomoxetina.
12. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de la reivindicación 11, en la que la composición de
40 recubrimiento adicional es una composición de recubrimiento de liberación inmediata.
13. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de orden cero.
14. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en
45 la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de primer orden.
15. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el agente activo en la composición de núcleo y el agente activo en la composición de recubrimiento están presentes en una cantidad para proporcionar un perfil de liberación sustancialmente de segundo orden.
16. La forma de dosificación de recubrimiento por compresión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la
50 que la forma de dosificación de recubrimiento por compresión es un comprimido.

17. Un procedimiento para preparar una forma de dosificación de recubrimiento por compresión, procedimiento que comprende
- proporcionar una composición de núcleo que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material ceroso,
- 5 proporcionar una composición de recubrimiento que comprende atomoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero hidrófilo, y
- recubrir por compresión la composición de recubrimiento sobre la composición de núcleo para proporcionar la forma de dosificación de recubrimiento por compresión.