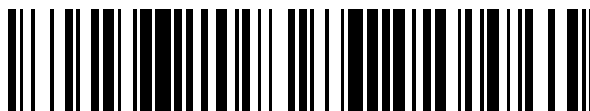


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 395**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06788707 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1909766**

54 Título: **Formulaciones/composiciones farmacéuticas de guanfacina adecuadas para dosis diaria única**

30 Prioridad:

**28.07.2005 US 702982 P**

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

**12.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHOJAEI, AMIR H. y  
PENNICK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 566 395 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones/composiciones farmacéuticas de guanfacina adecuadas para dosis diaria única

5 La guanfacina es útil para tratar el ADHD como una alternativa a los medicamentos estimulantes, presión arterial alta leve a moderada (hipertensión), abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño, entre otros. Otras indicaciones están siendo probadas. Este fármaco es especialmente útil en niños que tienen ADHD y trastornos de conducta. Véase documentos USP 6,811,794 y USP 6,287,599 que describen formulaciones de guanfacina.

10 El clorhidrato de guanfacina es un antihipertensivo de acción central con propiedades agonistas  $\alpha_2$ -adrenoceptoras, que es vendido en forma de comprimido para administración oral bajo la marca Tenex®. El nombre químico del clorhidrato de guanfacina es clorhidrato de N-amidino-2- (2,6-diclorofenil) acetamida y que tiene la fórmula molecular,  $C_9H_{10}Cl_3N_3O$ . Está en la forma de un polvo de blanco a blanquecino que es escasamente soluble en agua y alcohol y ligeramente soluble en acetona. Cada comprimido comercial para administración oral contiene clorhidrato de guanfacina equivalente a 1 mg o 2 mg de guanfacina. Los comprimidos contienen adicionalmente lactosa anhidra, celulosa microcristalina, povidona, ácido esteárico y colorantes.

20 La guanfacina puede provocar los siguientes efectos secundarios: sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio), ojos secos, náuseas, vómitos, erupción cutánea o prurito, fatiga, indigestión, diarrea, ritmo cardíaco lento, disminución de la capacidad sexual, cansancio o debilidad inusual, confusión, depresión mental, amnesia, toxicidad hepática, calambre en las piernas, presión arterial alta repentina (si se detiene bruscamente).

25 Para propósitos de simplicidad, se entiende que el término "guanfacina" se refiere a la guanfacina compuesta y a cualquiera de sus sales, que incluyen clorhidrato de guanfacina menos que se indique específicamente lo contrario, o se enumeren por separado uno del otro.

30 La invención

Esta invención proporciona métodos, composiciones y formulaciones que son útiles en el tratamiento de cualquiera de las indicaciones para guanfacina. Los métodos de la invención incluyen administrar a un sujeto una vez al día, la composición o formulación terapéutica oral que contiene guanfacina en la dosis prescrita, por ejemplo, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.5 mg, etc., en una forma de dosis única, por ejemplo, un único comprimido, que es efectivo en un régimen de una vez día y también tiene un tamaño, por ejemplo, peso de comprimido, lo suficientemente pequeño como para ser aceptable para administración oral, por ejemplo, permitiendo una fácil deglución por un paciente. Por consiguiente, las composiciones y métodos de la invención son útiles para tratar, controlar o afectar el ADHD, hipertensión, abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño, etc. Las formulaciones también tienen buena capacidad de fabricación, escalabilidad y robustez.

40 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende guanfacina y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma de dosis discreta una vez al día, única, que es efectiva en un régimen de una vez al día y también tiene un tamaño aceptable para los pacientes. Por ejemplo, tamaños aceptables típicos, en términos de peso de comprimido, son para dosis de 1 mg, hasta 170 mg, para dosis de 2 mg, hasta 340 mg, para dosis de 2.5 mg, hasta 255 mg, para dosis de 3 mg, hasta 225 mg, para dosis de 3.5 mg, hasta 245 mg, y para dosis de 4 mg, hasta 300 mg. Por ejemplo, los tamaños pueden variar con la forma geométrica que es aceptable para administración oral.

50 Los comprimidos redondos a menudo tienen un diámetro de hasta 0.4 pulgadas (1.016 cm), preferiblemente hasta 0.35 pulgadas (0.889 cm) por ejemplo 0.1500 pulgadas (0.381 cm) a 0.3125 pulgadas (0.794 cm), preferiblemente 0.2000 a 0.3125 pulgadas (0.508 cm a 0.794 cm), más preferiblemente 0.2813 a 0.3125 pulgadas (0.715 cm a 0.794 cm) con un grosor de hasta 0.2 pulgadas (0.508 cm), preferiblemente hasta 0.15 pulgadas (0.381 cm), por ejemplo, 0.1000 a 0.1400 pulgadas (0.254 cm a 0.356 cm). Si el comprimido es ovalado a menudo tiene dimensiones de hasta 0.6 pulgadas (longitud) (1.524 cm) por hasta 0.2 pulgadas (ancho) (0.508 cm) preferiblemente hasta 0.55 pulgadas (longitud) (1.397 cm) por hasta 0.15 pulgadas (ancho) (0.381 cm) por ejemplo, 0.5400 (longitud) (1.372 cm) por 0.1200 pulgadas (ancho) (0.305 cm), preferiblemente 0.5000 (longitud) (1.27 cm) por 0.1800 (ancho) (0.457 cm), más preferiblemente 0.4860 (longitud) (1.234 cm) por 0.2400 (ancho) pulgadas (0.610 cm) con un grosor de hasta 0.25 pulgadas (0.635 cm), preferiblemente hasta 0.22 pulgadas (0.559 cm), por ejemplo, 0.140 a 0.20 pulgadas (0.356 cm a 0.508 cm). El diseño de la forma de dosis oral discreta puede tener forma ovalada o redonda u otra forma adecuada. Cuando la forma de dosis oral, por ejemplo, un comprimido, es redonda, la dimensión se caracteriza usualmente es su diámetro y espesor, y cuando es oval, la dimensión se caracteriza por lo general de su longitud, anchura, y grosor.

60 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que tiene un peso total de, por ejemplo, hasta aproximadamente 340 mg, por ejemplo, 100 a 300 mg, preferiblemente 130 a 300 mg, más preferiblemente 150 a 300 mg.

En un aspecto adicional el comprimido preferido de la invención tiene una dureza de 4.0 (39.23N) a 11.0 kp (107.87N), preferiblemente 4.5 a 9.5 kp (44.13N a 93.16N), más preferiblemente 4.5 a 8.0 kp (44.13N a 78.45N), medida utilizando un probador de dureza de comprimido Schleuniger.

5 Otro aspecto es un método para el tratamiento de ADHD con la composición farmacéutica descrita anteriormente, por ejemplo, en adultos (18+ años), y niños, por ejemplo, aproximadamente edades de 6-12 y aproximadamente edades de 13-17. Por lo tanto, esta invención incluye comprimidos que son capaces de lograr un perfil pK, y tamaño efectivo, por ejemplo, de peso. En otro aspecto, los comprimidos también logran compresibilidad suficiente para alcanzar valores de dureza de comprimido deseados.

10 Las ventajas de ser capaces de administrar la guanfacina en una única forma de dosis una vez al día incluye disminuir la posibilidad de que un paciente falte a un régimen de administración prescrito, por ejemplo, no hay posibilidad de olvidarse de tomar una píldora dos veces, tres veces, etc., diariamente; facilidad de administración a un niño al día frente a más de una vez si el niño se resiste o, en general se opone a tomar la medicación cada vez que se administra; menos interferencia con actividades diarias, por ejemplo, escuela, práctica deportiva, etc. para niños, trabajo, etc.; y la comodidad; etcétera.

15 Otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica de la invención que tiene un perfil farmacocinético de concentración en plasma promedio (PK) tal que, cuando la formulación se administra en una dosis de 1 mg de guanfacina a sujetos adultos sanos en ayunas, dicho perfil PK tiene por lo menos uno de los siguientes parámetros: un  $AUC_{0-último}$  de aproximadamente  $29.3 \pm 8.8$  ng·h/mL, un  $AUC_{\infty}$  de aproximadamente  $32.4 \pm 8.8$  ng·h/mL, una  $C_{max}$  promedio de aproximadamente  $0.98 \pm 0.26$  ng/mL, y una mediana de  $T_{max}$  promedio de aproximadamente 6 horas (cada parámetro que se está dentro de  $\pm 50\%$ , más preferiblemente  $\pm 40\%$  y particularmente preferiblemente de  $\pm 20\%$  de dicho valor respectivo (independientemente del valor  $\pm$  indicado), y cuando la formulación se administra en una cantidad de dosis de 2 mg u otra cantidad de dosis cuyo perfil PK se correlaciona linealmente con aquel de una dosis de 1 mg, una  $AUC_{0-última}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $C_{max}$  relacionada linealmente con aquella para la dosis de 1 mg. El  $t_{1/2}$ , medida para la formulación de 1 mg, es  $17.5 \pm 3.8$  horas.

20 Otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica de la invención que tiene un perfil farmacocinético de concentración en plasma promedio (PK) tal que, cuando la formulación se administra en una dosis de 2.5 mg de guanfacina a sujetos adultos sanos en ayunas, dicho perfil PK tiene por lo menos uno de los siguientes parámetros: una  $AUC_{0-última}$  de aproximadamente  $81.3 \pm 35.4$  ng·h/mL, una  $AUC_{\infty}$  de aproximadamente  $85.0 \pm 37.4$  ng·h/mL, una  $C_{max}$  promedio de aproximadamente  $2.49 \pm 0.93$  ng/mL, y una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 6 horas (cada parámetro está dentro de  $\pm 50\%$ , más preferiblemente  $\pm 40\%$  y particularmente preferiblemente  $\pm 20\%$  de dicho valor respectivo (independientemente del valor  $\pm$  indicado), y cuando la formulación se administra en una cantidad de dosis cuyo perfil PK se correlaciona linealmente con aquel de una dosis de 2.5 mg, una  $AUC_{0-última}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $C_{max}$  se relacionan linealmente con aquellas para la dosis de 2.5 mg. El  $t_{1/2}$ , medido para la formulación de 1 mg, es  $16.7 \pm 7.4$  horas.

30 Otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica de la invención que tiene un perfil farmacocinético de concentración en plasma promedio (PK) tal que, cuando la formulación se administra en una dosis de 4 mg de guanfacina a sujetos adultos saludables en ayunas, dicho perfil PK tiene por lo menos uno de los siguientes parámetros: una  $AUC_{0-última}$  de aproximadamente  $120 \pm 41.5$  ng·h/mL, una  $AUC_{\infty}$  de aproximadamente  $125 \pm 46.0$  ng·h/mL, una  $C_{max}$  promedio de aproximadamente  $3.58 \pm 1.39$  ng/mL, y una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 5 horas (cada parámetro está dentro de  $\pm 50\%$ , más preferiblemente  $\pm 40\%$  y particularmente preferiblemente  $\pm 20\%$  de dicho valor respectivo (independientemente del valor  $\pm$  indicado), y cuando la formulación se administra en una cantidad de dosis de 3 mg, 3.5 mg u otra cantidad de dosis cuyo perfil PK se correlaciona linealmente con aquel de una dosis de 4 mg, una  $AUC_{0-última}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $C_{max}$  se relacionan linealmente con aquellas para la dosis de 4 mg. El  $t_{1/2}$ , medido para la formulación de 1 mg, es  $17.1 \pm 5.5$  horas.

35 Otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica de la invención que tiene un perfil farmacocinético de concentración en plasma promedio (PK) tal que, cuando la formulación se administra en una dosis de 2 mg de guanfacina a pacientes en ayunas con edades de 6-12 que sufren de ADHD, dicho perfil PK tiene por lo menos uno de los siguientes parámetros: una  $AUC_{0-última}$  de aproximadamente  $56.88 \pm 22.05$  ng·h/mL, una  $AUC_{\infty}$  de aproximadamente  $65.20 \pm 23.88$  ng·h/mL, una  $C_{max}$  promedio de aproximadamente  $2.55 \pm 1.03$  ng/mL, y una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 5 horas (cada parámetro está dentro de  $\pm 50\%$ , más preferiblemente  $\pm 40\%$  y particularmente preferiblemente  $\pm 20\%$  de dicho valor respectivo (independientemente del valor  $\pm$  indicado), y cuando la formulación se administra en una cantidad de dosis de 1 mg u otra cantidad de dosis cuyo perfil PK se correlaciona linealmente con aquel de una dosis de 2 mg, una  $AUC_{0-última}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $C_{max}$  se relacionan linealmente con aquellas para la dosis de 2 mg. El  $t_{1/2}$ , medido para la formulación de 2 mg, es  $14.4 \pm 2.4$  horas.

40 Otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica de la invención que tiene un perfil farmacocinético de concentración en plasma promedio (PK) tal que, cuando la formulación se administra en una dosis de 2 mg de guanfacina a pacientes en ayunas con edades de 13 a 17 que sufren de ADHD, dicho perfil PK tiene por lo menos uno de los siguientes parámetros: una  $AUC_{0-última}$  de aproximadamente  $42.74 \pm 12.85$  ng·h/mL, una  $AUC_{\infty}$  de aproximadamente  $47.25 \pm 13.69$  ng·h/mL, una  $C_{max}$  promedio de aproximadamente  $1.69 \pm 0.43$  ng/mL, y una mediana

## ES 2 566 395 T3

de  $T_{max}$  de aproximadamente 5 horas (cada parámetro está dentro de  $\pm 50\%$ , más preferiblemente  $\pm 40\%$  y particularmente preferiblemente  $\pm 20\%$  de dicho valor respectivo (independientemente del valor  $\pm$  indicado), y cuando la formulación se administra en una cantidad de dosis de 1 mg u otra cantidad de dosis cuyo perfil PK se correlaciona linealmente con aquel de una dosis de 2 mg, una  $AUC_{0-ultima}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $C_{max}$  se relacionan linealmente con aquellas para la dosis de 2 mg. El  $t_{1/2}$ , medido para la formulación de 2 mg, es  $17.9 \pm 5.8$  horas.

Las formulaciones de la invención contienen 0.75-2% (p/p) de guanfacina. Las cantidades de otros ingredientes variarán con la tecnología de formulación utilizada y los perfiles PK que se alcanzan, al igual que la cantidad de guanfacina, todo como se muestra aquí.

Todos los pacientes pueden obtener cualquiera de las formulaciones de 1, 2, 2.5, 3, 3.5 o 4 mg una vez al día con base en los perfiles farmacocinéticos deseados y la efectividad que se debe alcanzar. Todos los pacientes podrían obtener la dosis de 3 mg (si no se mantienen adecuadamente con dosis más bajas). La dosis para los pacientes más maduros, por ejemplo, adolescentes y adultos, y también para los niños más pesados se puede ajustar, por ejemplo a 3.5 o 4 mg.

Las formulaciones preferidas que permitan alcanzar el perfil PK deseado se proporcionan en la Tabla 1. Las formulaciones más preferidas que permitan alcanzar el perfil PK deseado se proporcionan en la Tabla 2.

TABLA 1

Componente	Formulación de 1 mg		Formulación de 2 mg		Formulación de 2.5 mg		Formulación de 3 mg		Formulación de 3.5 mg		Formulación de 4 mg	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Clorhidrato de Guanfacina, USP/NF	1.14	0.76 - 0.88	2.28	0.76 - 0.88	2.85	1.27 - 1.42	3.42	1.71 - 1.90	3.99	1.71 - 1.90	4.56	1.71 - 1.90
Hipromelosa 2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	17.34 - 20.01	13.34	34.68 - 40.02	13.34	26.68 - 30.02	13.34	18.00 - 20.00	21.00 - 23.33	10.00	24.00 - 26.67	10.00	10.00
Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad (Prosolv HD90™)	20.00 - 26.00	15.38 - 17.33	40.00 - 51.99	15.38 - 17.33	34.19 - 38.99	17.10 - 17.33	37.88 - 42.78	21.04 - 21.39	44.18 - 49.91	21.04 - 21.39	50.49 - 57.04	21.04 - 21.39
Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada (Ludripess®)	22.02 - 25.37	16.91 - 16.94	44.04 - 50.73	16.91 - 16.94	31.98 - 35.78	15.90 - 15.98	38.80 - 42.80	21.40 - 21.55	45.25 - 49.93	21.40 - 21.55	51.72 - 57.07	21.40 - 21.55
Copolimero de ácido metacrílico, Tipo C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	45.00 - 50.00	33.33 - 34.61	90.00 - 99.99	33.33 - 34.61	66.66 - 74.99	33.33	45.00 - 50.00	25.00	52.50 - 58.33	25.00	60.00 - 66.67	25.00
Ácido Fumárico, FCC	6.50 - 7.50	5.00	13.00 - 15.00	5.00	10.00 - 11.25	5.00	9.00 - 10.00	5.00	10.50 - 11.67	5.00	12.00 - 13.33	5.00
Behenato de glicerilo atomizado, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	18.00 - 20.00	13.33 - 13.85	36.00 - 39.99	13.33 - 13.85	26.66 - 29.99	13.33	27.00 - 30.00	15.00	31.50 - 35.00	15.00	36.00 - 40.00	15.00
Polvo de mezcla de pigmentos*	--	--	--	--	1.00 - 1.13	0.50	0.90 - 1.00	0.50	1.05 - 1.17	0.50	1.20 - 1.33	0.50
Total	130.00 - 150.00	100.00	260.00 - 300.00	100.00	200.00 - 225.00	100.00	180.00 - 200.00	100.00	210.00 - 233.33	100.00	240.00 - 266.66	100.00
Tamaño/forma de comprimido	9/32"	Redondo	0.486" x 0.240"	Ovalado	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	0.486" x 0.240"	Ovalado

\*2.5 mg: Pigmento azul; 3 mg: Pigmento verde; 3.5 mg: Pigmento rojo; 4 mg: Pigmento verde

TABLA 2

Componente	Formulación de 1 mg		Formulación de 2 mg		Formulación de 2.5 mg		Formulación de 3 mg		Formulación de 3.5 mg		Formulación de 4 mg	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Clorhidrato de Guanfacina, USP/NF	1.14	0.76	2.28	0.76	2.85	1.27	3.42	1.71	3.99	1.71	4.56	1.71
Hipromelosa 2208, USP/NF (Methocel® K4M CR Premium)	20.01	13.34	40.02	13.34	30.02	13.34	20.00	10.00	23.33	10.00	26.67	10.00
Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad (Prosolv HD90™)	26.00	17.33	51.99	17.33	38.99	17.33	42.78	21.39	49.91	21.39	57.04	21.39
Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada (Ludripress®)	25.37	16.91	50.73	16.91	35.78	15.90	42.80	21.40	49.93	21.40	57.07	21.40
Copolímero de ácido metacrílico, Tipo C, USP/NF (Eudragit® L 100-55)	50.00	33.33	99.99	33.33	74.99	33.33	50.00	25.00	58.33	25.00	66.67	25.00
Ácido Fumárico, FCC	7.50	5.00	15.00	5.00	11.25	5.00	10.00	5.00	11.67	5.00	13.33	5.00
Behenato de glicerilo atomizado, USP/NF (Compritol® 888 ATO)	20.00	13.33	39.99	13.33	29.99	13.33	30.00	15.00	35.00	15.00	40.00	15.00
Polvo de mezcla de pigmentos*	—	—	—	—	1.13	0.50	1.00	0.50	1.17	0.50	1.33	0.50
Total	150.00	100.00	300.00	100.00	225.00	100.00	200.00	100.00	233.33	100.00	266.66	100.00
Tamaño/forma de comprimido	9/32"	Redondo	0.486" x 0.240"	Ovalado	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	5/16"	Redondo	0.486" x 0.240"	Ovalado
*Espesor de comprimido	0.120"	—	0.200"	—	0.140"	—	0.130"	—	0.140"	—	0.170"	—

\*2.5 mg: Pigmento azul; 3 mg: Pigmento verde; 3.5 mg: Pigmento rojo; 4 mg: Pigmento verde

Aspectos adicionales de la invención incluyen formulaciones que combinan dos o más de los parámetros farmacocinéticos, o grupos de parámetros farmacocinéticos (por ejemplo AUC<sub>∞</sub>, AUC<sub>0-última</sub>, C<sub>max</sub> y/o T<sub>max</sub>), descritos anteriormente, por ejemplo, dos, tres, o cuatro, etc., parámetros farmacocinéticos. Por ejemplo, dichos aspectos

incluyen formulaciones que proporcionan uno o más de los parámetros farmacocinéticos, o grupos de los mismos, como se muestra aquí cuando se administran a pacientes adultos y uno o más de los parámetros farmacocinéticos, o grupos de los mismos, como se muestra aquí cuando se administra a niños con edades de 6-12 y/o niños con edades de 13-17. Las combinaciones preferidas de dos o más parámetros farmacocinéticos que se deben satisfacer son  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$ .

Las formulaciones de esta invención son útiles durante un período extendido. Por "período extendido" se entiende que la formulación de guanfacina de esta invención se puede administrar a un paciente durante una duración de tiempo de aproximadamente una semana, un mes, 2-11 meses, (por ejemplo, 2-6 meses, 7-11 meses, etc.), un año, dos años o más, etc., y continúa siendo efectiva para tratar la indicación involucrada, por ejemplo, el ADHD.

En una realización ventajosa, las formulaciones farmacéuticas de guanfacina comprenden Eudragit L® 100-55 (poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo)), (polímero aniónico de ácido metacrílico y metacrilatos - copolímero metacrílico del Tipo C, NF) comercializado por Rohm America, Inc. Las composiciones en esta realización contienen Eudragit L® 100-55, de un cien por ciento en peso de la composición total (p/p), de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 45 por ciento, preferiblemente de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 35 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 26, 27, 28, etc. por ciento a aproximadamente 32, 33, 34, 35, etc. por ciento (p/p) de la composición total, el contenido opcionalmente varía con el nivel de dosificación se muestra adelante.

Un aspecto adicional incluye formulaciones que alcanzan el perfil PK descrito anteriormente utilizando formulaciones con base en la tecnología galénica convencional utilizando liberación osmótica, liberación pulsátil, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada, liberación extendida, liberación inmediata u otra liberación modificada de guanfacina.

En otros aspectos, la invención se dirige a métodos para el tratamiento, utilizando, como se describió anteriormente, la guanfacina proporcionada en una formulación de liberación modificada. La formulación se administra a un paciente adulto (18+ años), aproximadamente de 6-12 años de edad, o aproximadamente de 13 a 17 años de edad y alcanza el tratamiento de ADHD, hipertensión, abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño, etc.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a una composición o formulación farmacéutica empacada que comprende un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende guanfacina e instrucciones para utilizar el compuesto para una indicación para guanfacina, por ejemplo, ADHD, hipertensión, abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño en un sujeto, etc.

El término "vehículo" tiene el significado más amplio, que incluye cualquier sustancia con la que se formulan los fármacos.

El término "recipiente" incluye cualquier receptáculo para mantener la formulación terapéutica. Por ejemplo, en una realización, el recipiente es el empaque que contiene la formulación. En otras realizaciones, el recipiente no es el empaque que contiene la formulación, es decir, el recipiente es un receptáculo, tal como una caja o frasco que contiene la formulación empacada o formulación sin empacar y las instrucciones de uso de la formulación. Más aún, las técnicas de empaque son bien conocidas en la técnica. Se debe entender que las instrucciones para uso de la formulación terapéutica pueden estar contenidas en el empaque que contiene la formulación terapéutica, y como tal, las instrucciones forman un aumento de la relación funcional con el producto empacado. Sin embargo, se debe entender que las instrucciones pueden contener información que se relaciona con la capacidad de la guanfacina para realizar su función prevista, por ejemplo, tratar ADHD, hipertensión, abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño, etc.

Los compuestos activos complementarios también se pueden incorporar en las composiciones, siempre y cuando no afecten significativamente la capacidad de la formulación terapéutica para realizar su función prevista o no afectan significativamente la capacidad de la formulación terapéutica para lograr el perfil farmacocinético de la concentración en lama prevista (PK) como se describió anteriormente.

En ciertas realizaciones de la invención, el sujeto está en necesidad de tratamiento por los métodos de la invención, y se selecciona para el tratamiento con base en esta necesidad. Se reconoce un sujeto en necesidad de tratamiento en la técnica, e incluye sujetos que han sido identificados por tener una enfermedad o trastorno relacionado con ADHD, hipertensión, abstinencia de heroína, ciertos problemas en embarazos difíciles, trastornos del sueño, etc., que tienen un síntoma de dicha enfermedad o trastorno, o en riesgo de dicha enfermedad o trastorno, y se esperaría, con base en el diagnóstico, por ejemplo, el diagnóstico médico, que se benefician del tratamiento (por ejemplo, cura, curación, prevención, alivio, mitigación, alteración, remedio, mejora, potenciación, o afectación de la enfermedad o trastorno, los síntomas de la enfermedad o trastorno, o el riesgo de la enfermedad o trastorno).

La administración de guanfacina a un sujeto que se va a tratar se puede llevar a cabo utilizando procedimientos conocidos, a dosificaciones y durante períodos de tiempo efectivos para lograr el tratamiento deseado en el sujeto. Una cantidad efectiva del compuesto terapéutico necesaria para conseguir un efecto terapéutico puede variar de acuerdo con factores tales como edad, sexo y peso del sujeto. Los niveles de dosificación de guanfacina reales en las

composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

5 Dependiendo del sistema de formulación que se va a utilizar, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera de los siguientes: rellenos o extendedores, tales como azúcares, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, glicolato de almidón sodio, carboximetil  
 10 celulosa de sodio cruzada, carboximetil celulosa de sodio cruzada (por ejemplo, AC-DI-SOL®), glicolato de almidón sodio (por ejemplo, EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), y polivinilpirrolidona cruzada (por ejemplo, Plasone-XL), y carbonato de sodio; solución de agentes retardantes, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; excipientes, tales como manteca de cacao; solventes; material de encapsulación; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes tales como talco, ácido esteárico, leucina, behenato de glicerilo, aceite vegetal  
 15 hidrogenado, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; conservantes; agentes de superficie activa; agente dispersante; diluyente líquido inerte; adyuvantes; agentes emulsionantes; agentes de recubrimiento; edulcorantes, aromatizantes y/o agentes perfumantes; ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; antioxidantes, por ejemplo, antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfato de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares; ésteres, tales como oleato  
 20 de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de regulación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; citrato de sodio; fosfato de dicalcio; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas conocidas en la técnica. La prevención de la acción de microorganismos en los comprimidos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros  
 25 ingredientes de la formulación, y no perjudicial para el paciente, y en el sentido de que no afecta a la capacidad de la formulación terapéutica para lograr los perfiles PK deseados

35 Como se observó anteriormente, las formulaciones para alcanzar los regímenes de dosificación con perfiles PK anteriores pueden utilizar tecnologías de liberación inmediata, controlada sostenida, extendida, retardada, pulsátil, osmótica, etc., solas o en combinación para lograr los resultados deseados. Los ejemplos de principios de formulaciones y preparaciones están contenidos, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association 4th edition, 2003 (Rowe, Sheskey and Weller); Pharmaceutical Dosage Forms: Comprimidos (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., así como también Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, editor, 20th edition, 2000). Para los métodos de liberación sostenida o controlada convencionales, véase, por ejemplo, en R.K. Chang and J.R. Robinson, chapter 4: "Sustained Drug Release from Comprimidos and Particles Through Coating," in Pharmaceutical Dosage Forms: Comprimidos, volume 3, edited by H.A. Lieberman, L. Lachman, and J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R.J. Campbell and G.L. Sackett, chapter 3: "Film coating," in Pharmaceutical Unit Operations: Coating, edited by K.E. Avis, A.J. Shukla, and R. K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999. Los principios de las técnicas de formulación alternativos también se dan en las patentes Estadounidenses 6,878,386; 6,849,661; 6,827,947; 6,702,803; 6,793,936; 6,780,436; 6,746,692; 6,638,535; 6,635,277; 6,627,223.

50 Otras formulaciones de guanfacina diferentes a aquellas específicamente ejemplificadas aquí se pueden proporcionar en forma de perlas, por ejemplo, que tienen un núcleo que está opcionalmente recubierto con un recubrimiento que permite la liberación del agente de inmediato o con el tiempo, tal como un formador de película farmacéuticamente aceptable, soluble o insoluble en agua solo o con un agente regulador de disolución etc. Véase, por ejemplo, el documento USP 4,728,512. Un perfil de liberación bifásica o multifásica se puede lograr al combinar las perlas de liberación inmediata con perlas de liberación retardada, sostenida o controlada otros o al proporcionar varias perlas de liberación prolongada con diferentes perfiles de liberación - todo para alcanzar los perfiles PK deseados.

60 Se pueden preparar las perlas al recubrir los núcleos que contienen el fármaco convencional con un polímero insoluble en agua, o una combinación de polímeros insolubles en agua, o una combinación de polímeros insolubles y solubles en agua de agua. Esto puede ser una combinación de capas, o una combinación de polímeros en un único recubrimiento. Las perlas resultantes (comprimidos minúsculos) luego se pueden colocar en una cápsula. También se pueden utilizar diferentes perlas en una cubierta de cápsula, los comprimidos en una cubierta de cápsula (por ejemplo, uno o más de comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación retardada, sostenida en una cubierta de la cápsula) logran el perfil de liberación deseado.

65 Se pueden utilizar diversos materiales poliméricos para lograr el tipo deseado de patrón de liberación, por ejemplo, liberación inmediata, sostenida, retrasada etc. Por ejemplo, una forma de dosificación múltiple (por ejemplo, como se



discute adelante) puede suministrar dosificación rápida y completa del agente activo a un receptor múltiples veces durante un período de horas con una única administración oral, si se desea combinar con dosificaciones en una única unidad; adicionalmente, la dosis con función de liberación sostenida o retardada se pueden combinar entre sí o con dosis que tienen funcionalidad de liberación inmediata.

5

Los ejemplos de construcciones de perlas posibles son abundantes e incluyen los siguientes:

10

- Perla de núcleo de azúcar, recubierta con el agente activo y luego recubierta con polímero y/o con mezcla de agente activo y el polímero o cualquier orden diferente de dichas capas en el núcleo, dentro de cada caso, concentraciones de agente activo seleccionadas de los componentes en las capas.

15

- Perlas que contiene núcleos de agente activo, recubierto con polímero, y/o con la mezcla de agente activo y polímero o cualquier orden diferente de tales capas en el núcleo, dentro de cada caso, concentraciones de agente activo seleccionados de componentes en la capa.

20

- Comprimido o cápsula que contiene múltiples tipos de perlas como se describió anteriormente que tienen diferentes tiempos de liberación o diferentes índices de liberación del agente activo.

También se pueden utilizar perlas de matriz, es decir, que no tiene capas para alcanzar una liberación sostenida o retardada. Los componentes utilizados dichas matrices suelen ser elegidos de polímeros de liberación sostenida convencional o polímeros de liberación retardada.

25

También se pueden incorporar partículas que contienen guanfacina en un comprimido, en particular mediante incorporación en una matriz de comprimido, que dispersa rápidamente las partículas después de ingestión, en ciertas realizaciones. Con el fin de incorporar estas partículas en dicho comprimido, se agrega un relleno/aglutinante a un comprimido que pueda aceptar las partículas, pero no permitirá su destrucción durante el proceso de formación de comprimidos. Los materiales que son adecuados para este propósito incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL®), polisacárido de soja (por ejemplo, EMCOSOY®), almidones pregelatinizados (por ejemplo, STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), y polietilenglicoles (por ejemplo, CARBOWAX®). Los materiales están normalmente presentes en el rango de 5-75% (p/p), con un rango preferido generalmente de 25 a 50% (p/p).

30

También se pueden emplear diversos materiales entéricos, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, y los polímeros acrílicos EUDRAGIT® y ACRYLEZE®. Estos tienen recubrimientos gastrorresistentes, enterosolubles para la liberación del fármaco en el intestino cuando se desee. Los materiales entéricos, que son solubles a valores de pH más altos, se utilizan frecuentemente para sistemas de suministro específico de colon y se pueden probar totalmente convencionalmente en los sistemas de esta invención. Los polímeros entéricos utilizados en esta invención también se pueden modificar de manera convencional al mezclar con otros productos de recubrimiento conocidos que no son sensibles a pH. Ejemplos de dichos productos de recubrimiento incluyen ésteres de ácido metacrílico neutros con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, que están disponibles comercialmente, por ejemplo, EUDRAGIT® RS y EUDRAGIT® RL; dispersiones de ésteres neutros sin ningún grupo funcional, por ejemplo, EUDRAGIT® NE30D y EUDRAGIT® NE30; más preferiblemente, EUDRAGIT® L100-55, y otros productos de recubrimiento independientes de pH.

35

40

Una capa de recubrimiento protector convencional también se puede aplicar inmediatamente fuera del núcleo, ya sea un núcleo de matriz que contiene fármaco o un núcleo estratificado de fármaco, mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en bandeja o recubrimiento de lecho fluido utilizando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o al utilizar dispersiones de polímero acuosas. Los materiales adecuados para la capa protectora incluyen derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona /acetato de vinilo, dispersiones acuosas de etilcelulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT®, OPADRY® y similares. Los niveles de revestimiento típicos son de 1 a 6%, en general, preferiblemente 2-4% (p/p).

50

Opcionalmente se puede aplicar adicionalmente una capa de sobrerrecubrimiento a las composiciones de la presente invención. Se pueden utilizar OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) y los grados de color e incoloros correspondientes de Colorcon para proteger a los gránulos de ser pegajosas y proporcionar colores al producto. Los niveles típicos de recubrimiento protector o de color son del 1 al 6%, en general, preferiblemente 2-3% (p/p). Muchos de los ingredientes se pueden incorporar en la fórmula de sobrerrecubrimiento, por ejemplo para proporcionar una liberación más rápida (inmediata), tales como plastificantes: citrato de acetiltriétilo, citrato de triétilo, citrato de acetiltributilo, sebacato de dibutilo, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol y los otros; lubricantes: talco, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio, y similares.

60

Los componentes de modificación opcionales de una capa protectora que se pueden utilizar sobre el recubrimiento entérico u otros recubrimientos incluyen una capa de barrera de penetración del agua (polímero semipermeable) que puede ser recubierto sucesivamente después del recubrimiento entérico u otro recubrimiento para reducir el índice de penetración de agua a través de la capa de recubrimiento entérico y por lo tanto aumentar el tiempo de retardo de la liberación del fármaco. Los recubrimientos de liberación sostenida comúnmente conocidos por un experto en la técnica

65

5 se pueden utilizar para este propósito mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento de bandeja o recubrimiento de lecho fluido utilizando soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o al utilizar dispersiones de polímero acuosas. Por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes materiales, pero no se limitan a: acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etil celulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zeína, y dispersiones poliméricas acuosas tales como EUDRAGIT® de, por ejemplo, RS, RL 30D, NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, látex de acetato de celulosa, etc. También se pueden utilizar las combinaciones de los polímeros anteriores y polímeros hidrófilos tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropil metilcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), y polivinilpirrolidona.

10 Los detalles de la utilización de las construcciones anteriores y otras para lograr un perfil de liberación deseado como se discutió anteriormente son completamente convencionales y se pueden determinar por aquellos expertos en la técnica con a lo sumo unos pocos experimentos paramétricos de rutina, y ajustes convencionales, por ejemplo, que involucran identidades de polímeros y mezclas de los mismos, cantidades relativas de componentes, espesores de recubrimiento, diámetros de perla, el número de capas y composiciones de los mismos, etc. Por lo tanto, por ejemplo, para una  
15 construcción dada, se pueden determinar perfiles de disolución in vitro. Se pueden hacer de forma rutinaria ajustes de formulación y perfil de disolución completamente convencionales. Las formulaciones que tienen los perfiles de liberación in vitro deseados producen los niveles de concentración en plasma deseados. Estos perfiles en plasma se correlacionarán con los perfiles de liberación in vitro en vista de los factores habituales, por ejemplo, propiedades de disolución y absorción in vivo, vidas medias de agente activo, etc., cuya correlación se entiende bien en la técnica.

20 Los materiales adecuados que se pueden utilizar para lograr formulaciones que tienen dichos perfiles de liberación son bien conocidos e incluyen, pero no se limitan a acetato de polivinilo, acetato de celulosa, redes de acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celulosa acetato propionato de celulosa, etil celulosa, ácidos grasos y sus ésteres, alcoholes de alquilo, ceras, zeína (prolamina de maíz), y dispersiones poliméricas acuosas tales como los productos Eudragit®, Aquacoat®, Surelease®, Kollicoat®, etc., disponibles comercialmente.

Opcionalmente los comprimidos se pueden clasificar (y otras formas de dosificación sólidas posibles de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, pastillas, y gránulos,).

30 En general, las formulaciones farmacéuticas comprenden 0.1 a 40% en peso de cualquier ingrediente único, más normalmente de 0.5 a 35% en peso, dependiendo de la tecnología de la formulación empleada.

#### Definición de términos

35  $C_{max}$  - la concentración en plasma máxima observada.

$T_{max}$  - el momento de ocurrencia de  $C_{max}$ .

40  $AUC_{0-ultima}$  - el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo en el que las concentraciones son o están por encima del límite de cuantificación, calculado por la regla trapezoidal lineal.

45  $AUC_{\infty}$  - el área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo desde el tiempo cero hasta infinito, calculada a partir de  $AUC_{0-t} + (C_{ultima}/\lambda_z)$ , donde  $C_{ultima}$  es la última concentración cuantificable observada y  $\lambda_z$  es la constante de velocidad aparente terminal.

$t_{1/2}$  - la vida media terminal aparente, calculada a partir de  $1n2/\lambda_z$ .

50 API - ingrediente farmacéutico activo

Ayunas - Ayuno durante noche, por ejemplo, usualmente alrededor de 10-12 horas.

#### Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 muestra el rango de dureza a diferentes fuerzas de compresión para las formulaciones con diferentes polímeros de Eudragit.

#### EJEMPLOS

60 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se deben interpretar como que limita adicionalmente la presente invención.

65 Sin elaboración adicional, se considera que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Por lo tanto, las realizaciones específicas preferidas precedentes, se deben interpretar como solo ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

En lo que antecede y en los ejemplos, todas las temperaturas se establecen sin corregir en grados Celsius y, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. El rango de tamaño de partícula del HCl de guanfacina (como el API) utilizado en los anteriores ejemplos, tablas y figuras, es  $dv_{50}$  de 5 micras a 25 micras y  $dv_{90}$  de 10 micras a 50 micras. El término "dv" se refiere al diámetro de volumen (el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen) y 50 significa 50 por ciento de las partículas y 90 significa 90 por ciento de las partículas

#### Ejemplo 1

Las piezas principales del equipo utilizado para fabricación de los comprimidos tienen un mezclador en forma de V de 16 cuartos equipado con una barra intensificadora y una prensa 16 rotatoria de comprimidos de estación. Todos los materiales se pasan por un tamiz de malla 40 y se cargaron en una mezcladora en V de 16 cuartos, con guanfacina intercalada en el medio. La mezcla se combina durante diez minutos, con la barra intensificadora encendida durante 5 – 8 minutos. La mezcla se carga en una bolsa de polietileno y luego se transfiere a la tolva de la prensa de comprimido Stokes. La mezcla se comprime a la dureza adecuada para el peso del comprimido necesario. La dureza del comprimido se prueba con un probador de dureza Schleuniger.

Se ensayaron formulaciones que contienen ya sea Eudragit L100-55 o Eudragit RSPO para la dureza en diferentes fuerzas de compresión (véase Figura 1).

Ingredientes	Composición 1 (% v/v)	Composición 2 (% v/v)
HCl de Guanfacina	0.76	0.76
Methocel K4M*	13.34	13.34
Eudragit L100-55*	33.33	N/A
Eudragit RSPO	N/A	33.33
Ácido fumárico	5.00	5.00
Compritol 888 ATO*	13.33	13.33
Ludipress*	16.91	16.91
Prosolv HD90*	17.33	17.33

\* Methocel K4M - hidroxipropilmetilcelulosa, Dow Chemical; Eudragit L 100-55 - poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo), un copolímero de ácido metacrílico, Rohm America, Inc.; Eudragit RSPO - copolímero de metacrilato de amonio, Rohm America, Inc.; Compritol 888 ATO – dibehenato de glicerilo, Gattefosse; Ludipress - Lactosa/povidona/crospovidona, BASF<sup>2</sup>; Prosoolv HD90 - celulosa microcristalina silicificada, Penwest.

Composición	Dureza Promedio (kP)	Dureza Promedio (N)
1 (Eudragit L100-55)	6.2	60.80
2 (Eudragit RSPO)	3.9	38.25

El método general para la preparación de comprimidos de Guanfacina utilizado aquí es similar al método para el mismo en los documentos US 6,811,794 y US 6,287,599.

#### Ejemplo 2

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar las farmacocinéticas de guanfacina de liberación controlada después de una única dosis de 2 mg o dosis múltiples de 2 mg y 4 mg de la Tabla 2.

Métodos: Un estudio de etiqueta abierta, con dosis escalonada en niños y niñas (con edad de 6-12 años) y adolescentes (con edad de 13-17 años) con ADHD. Los sujetos pesan 25 kg (55 lb) o más, pero no se consideran con sobrepeso en el concepto del investigador, sus lecturas de electrocardiograma (ECG) dentro de los rangos normales, y sus mediciones de presión arterial estaban dentro del percentil 95 para su edad, altura, y género. Los pacientes fueron excluidos si tenían diagnóstico psiquiátrico comórbido, un historial o antecedentes familiares de enfermedad cardíaca que el investigador considera ponen al paciente en riesgo, o estaban tomando un agente que afecta CYP3A4 o P450. El consentimiento informado fue proporcionado por el padre o tutor del paciente.

Los pacientes recibieron una dosis única de 2 mg en el día 1 seguido de dosis de 2 mg qd repetida (una vez al día) en los días 9-15, dosis 3 mg qd repetida en los días 16-23, y dosis 4 mg qd repetidas en los días 24- 29. La dosis luego se tituló hasta 3 mg en los días 30 a 32, y 2 mg en días 33 a 35. Se realizaron evaluaciones farmacocinéticas después de dosis única de 2 mg y después de 6 días de dosis de 2 mg y 4 mg repetidas.

Resultados: Todos los 28 pacientes incluidos completaron el ensayo. Los datos demográficos se proporcionan en la siguiente tabla.

Información demográfica

	Niños (n = 14)	Adolescentes (n = 14)	Total (N = 28)
Edad, promedio (SD), y	9.3 ± 1.82	14.2 ± 1.05	11.8 ± 2.90
Género			
Masculino, %	50	85.7	67.9
Femenino, %	50	14.3	32.1
Raza			
Blanco, %	64.3	85.7	75
Afro-Americano %	28.6	7.1	17.9
Otro, %	7.1	7.1	7.1
Peso, promedio (SD)	76.6 ± 23.78	125.9 ± 20.87	101.2 ± 33.34
Altura , promedio (SD)	54.3 ± 4.59	65.1 ± 3.93	59.7 ± 6.91
Índice de masa corporal, promedio (SD), kg/m <sup>2</sup>	17.8 ± 2.60	20.8 (2.33)	19.3 ± 2.85

Los hallazgos farmacocinéticos se resumen en las siguientes tablas.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de guanfacina después de administración oral de 2 mg en el Día 1 a pacientes niños con ADHD (6-12 años) y adolescentes (13-17 años).

Parámetro*	Niños (6-12 años) (N = 14)	Adolescentes (13-17 años) (N = 14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.55 ± 1.03	1.69 ± 0.43
T <sub>max</sub> (h)	4.98	4.96
AUC <sub>0-1</sub> (h·ng/mL)	56.9 ± 22.0	42.7 ± 12.9
AUC <sub>0-∞</sub> (h·ng/mL)	65.2 ± 23.9	47.3 ± 13.7
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0496 ± 0.0093	0.0428 ± 0.0153
T <sub>1/2</sub> (h)	14.4 ± 2.39	17.9 ± 5.77
CL/F (mL/min)	612 ± 252	815 ± 214
V <sub>z</sub> /F (L)	766 ± 380	1,239 ± 432

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de la guanfacina en el día 14 después de administración oral de 2 mg una vez al día a pacientes niños con ADHD (6-12 años) y adolescentes (13-17 años).

Parámetro*	Niños (6-12 años) (N = 14)	Adolescentes (13-17 años) (N = 14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.39 ± 1.66	2.86 ± 0.77
T <sub>max</sub> (h)	4.98	4.53
AUC <sub>0-24</sub> (h•ng/mL)	70.0 ± 28.3	48.2 ± 16.1
CL/F (mL/min)	552 ± 215	826 ± 486

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de la guanfacina en el día 28 después de administración oral de 4 mg una vez al día a pacientes niños con ADHD (6-12 años) y adolescentes (13-17 años).

5

Parámetro*	Niños (6-12 años) (N = 14)	Adolescentes (13-17 años) (N = 14)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10.1 ± 7.09	7.01 ± 1.53
T <sub>max</sub> (h)	5.02	4.97
AUC <sub>0-24</sub> (h•ng/mL)	162 ± 116	117 ± 28.4
CL/F (mL/min)	522 ± 212	607 ± 166

No hubo interrupciones debido a eventos adversos (AEs). No se observaron anomalías clínicamente significativas en los ECG, parámetros hematológicos, o química en suero. La mayoría de AE fueron leves a moderados en severidad. La única AE que ocurre en ≥ 10% de los sujetos y que se considera posible o probablemente debido al tratamiento fue somnolencia (93%); se consideró que sólo 6 sujetos (21%) tenían somnolencia severa.

10

Conclusiones: Las farmacocinéticas de guanfacina son lineal después de administración oral de dosis de 2 mg únicas y 2 mg múltiples y dosis de 4 mg en pacientes niños con ADHD (6-12 años) y adolescentes (13-17 años). Las concentraciones en plasma y parámetros farmacocinéticos relacionados con la concentración en niños (6-12 años) son más altos que aquellos de los adolescentes (13-17 años) e, independientemente del grupo de edad, son más altos en pacientes femeninos que en masculinos. Esto se debe más probablemente al mayor peso corporal en adolescentes en comparación con niños y en hombres en comparación con mujeres, independientemente del grupo de edad. Los EA fueron generalmente leves a moderados en severidad y no dieron lugar a ninguna interrupción. La guanfacina de liberación controlada parece ser una opción segura para el tratamiento del ADHD en niños y adolescentes.

15

20

### Ejemplo 3

Objetivos: El estudio fue diseñado para evaluar la bioequivalencia de comprimidos de 2 mg y 4 mg de guanfacina a partir de la tabla 2 e investigar la proporcionalidad de dosis de 1 mg, 2 mg y 4 mg.

25

Métodos: Este es un diseño cruzado de Fase I, aleatorio, de etiqueta abierta, de dosis única, de cinco períodos, cuatro tratamientos con un período de inicio separado.

30

Cuarenta y nueve (49) voluntarios adultos sanos completaron el estudio. Durante el período de 1, todos los sujetos recibieron una dosis única de 1 mg administrada después de y durante de noche de ayuno. Antes del período 2, los sujetos se asignaron al azar en uno de cuatro grupos de secuencias, con 13 sujetos por secuencia. Durante los períodos 2-5 de tratamiento, los sujetos recibieron el tratamiento asignado de 2 mg o 4 mg. Todos los sujetos recibieron dos dosis únicas de comprimidos de 2 mg y dos dosis únicas de comprimidos de 4 mg durante el transcurso del estudio. Las dosis durante los períodos 2-5 también se administraron después de un ayuno nocturno.

35

Demografía: Género: Hombres: 28; Mujeres: 24  
Raza: Blanco: 7; Negro: 5; Hispano: 40; Otros: 0  
Promedio general de edad en años: 33. Rango de edad 18-55 inclusive

Resultados: Un resumen de los datos farmacocinéticos se muestra adelante:

40

Resumen de los parámetros PK de guanfacina después de administración oral única de comprimidos de 1 mg, 2 mg y 4 mg.

Parámetro*	1 mg (N=52)	2 mg (#1) (N=50)	2 mg (#2) (N=50)	4 mg (#1) (N=49)	4 mg (#2) (N=49)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.98 ± 0.26	1.59 ± 0.49	1.54 ± 0.53	3.58 ± 1.39	3.59 ± 1.40
t <sub>max</sub> (h)	6.00	6.00	6.00	5.01	6.00
AUC <sub>0-t</sub> (h·ng/mL)	29.3 ± 8.84	55.0 ± 18.0	54.0 ± 17.6	120 ± 41.5	119 ± 43.4
AUC <sub>0-∞</sub> (h·ng/mL)	32.4 ± 8.78	58.1 ± 18.8	57.8 ± 19.1	125 ± 46.0	123 ± 44.6
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.0416 ± 0.0088	0.0439 ± 0.0075	0.0434 ± 0.0086	0.0434 ± 0.0098	0.0448 ± 0.0089
t <sub>1/2</sub> (h)	17.5 ± 3.83	16.4 ± 3.46	16.7 ± 4.12	17.1 ± 5.51	16.2 ± 4.15
CL/F (mL/min)	560 ± 194	647 ± 253	638 ± 206	599 ± 213	638 ± 331
V <sub>z</sub> /F (L)	823 ± 249	894 ± 328	889 ± 241	854 ± 294	866 ± 393

Conclusiones: Las farmacocinéticas de guanfacina fueron razonablemente lineales sobre dosis de 1 mg, 2 mg y 4 mg, aunque los valores promedio de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-última</sub> aumentaron algo menos de dos veces entre las dosis 1 mg y 2 mg.

5

Los comprimidos de 2 mg y 4 mg de guanfacina de dos grupos de datos diferentes, es decir, (#1) y (#2), fueron bioequivalentes con sus respectivos comprimidos de resistencia.

10

No hubo muertes ni eventos adversos graves.

Ejemplo 4

Objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar la bioequivalencia de comprimidos de 2.5 mg de guanfacina versus comprimidos de 2 mg de guanfacina.

15

Métodos: Este estudio de fase I utilizó un diseño cruzado, aleatorio, de etiqueta abierta, de dosis única, de tres tratamientos. Cuarenta y ocho (48) voluntarios adultos sanos completaron el estudio. Todos los sujetos fueron asignados al azar a una de los 6 secuencias de tratamiento y recibieron 2 mg y 2.5 mg de comprimido de guanfacina. Durante los períodos de tratamiento 1-3, los sujetos recibieron su tratamiento asignado (una única dosis oral de 2 mg o 2.5 mg después de ayuno nocturno).

20

Demografía: Género: Hombres: 14; Mujeres: 34  
Raza: Blanco: 10; Negro: 1; Hispano: 36; Otros: 1  
Promedio general de edad en años: 33

Resultados: Un resumen de los datos farmacocinéticos se muestra adelante:

25

Resumen de los parámetros PK de guanfacina después de administración oral de dosis únicas de 2 mg y 2.5 mg a sujetos adultos sanos.

Parámetro	2 mg	2.5 mg (#1)	2.5 mg (#2)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.71 ± 0.56	2.26 ± 0.67	2.49 ± 0.93
T <sub>max</sub> (hr)	6	5	6
AUC <sub>0-last</sub> (ng.hr/mL)	59.8 ± 20.9	77.8 ± 30.4	81.3 ± 35.4
AUC <sub>inf</sub> (ng.hr/mL)	64.2 ± 22.6	84.5 ± 34.2	85.0 ± 37.4
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.043 ± 0.012	0.040 ± 0.012	0.046 ± 0.011
T <sub>1/2</sub> (hr)	17.7 ± 5.8	19.0 ± 6.6	16.7 ± 7.4
CL/F (mL/min)	612 ± 303	598 ± 299	591 ± 283
V <sub>z</sub> /F (L)	884 ± 382	915 ± 390	809 ± 406

30

Media aritmética ± desviación estándar excepto T<sub>max</sub> para en cual se reportó la mediana.

No hubo muertes.

35

Conclusiones: Cuando se corrigió la diferencia en dosis, los comprimidos de 2.5 mg de guanfacina de los dos grupos de datos, es decir, (#1) y (#2), son cada uno bioequivalentes con los comprimidos de 2 mg de guanfacina. Los comprimidos

parecen ser seguro y generalmente bien tolerado por los sujetos masculinos y femeninos sanos en este estudio cuando se administra en dosis de 2 mg y 2.5 mg orales únicas.

Ejemplo 5

5

Comprimidos de liberación prolongada de guanfacina osmóticamente controlados

10

Las piezas principales de equipos útiles para la fabricación de comprimidos osmóticos son una mezcladora en forma de V de 16 cuarto equipada con una barra intensificadora, recubridor de bandeja capaz de recubrimiento de solvente, una prensa 16 de comprimidos rotatoria de estación, y sistema de perforación de orificio con láser para crear el orificio por el cual se libera el fármaco. Todos los materiales que incluyen agentes osmóticos (Xilitol, Maltrina, y manitol) se pasan a través de un tamiz de malla 20 y se cargaron en una mezcladora en V de 16 cuartos, con guanfacina intercalada en el medio. La mezcla se carga en una bolsa de polietileno y luego se transfiere a la tolva de una prensa para comprimidos Stokes. La mezcla se comprime a la dureza adecuada para el peso del comprimido necesario. La dureza del comprimido se prueba con un probador de dureza Schleuniger. Los comprimidos se recubren en un recubridor de bandeja con velocidad de pulverización de 60 a 100 g/min o más. La solución de revestimiento se al disolver aproximadamente 5% de acetato de celulosa, NF (National Formulary) en acetona luego agregar 25-45% de plastificantes tales como TEC. Un agujero perforado con láser luego se coloca en un lado de los comprimidos para permitir la liberación del fármaco. El comprimido alcanza el perfil PK deseado.

15

20

Se pueden repetir los ejemplos precedentes con éxito similar al sustituir los reactivos y/o condiciones de operación descritos genérica o específicamente de esta invención por aquellos utilizados en los ejemplos precedentes.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación oral que comprende desde 0.75% hasta 2% en peso de guanfacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha forma de dosificación es efectiva para administración una vez al día, y en donde dicha forma de dosificación también comprende desde 25% hasta 45% en peso de poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo).
- 10 2. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la guanfacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es clorhidrato de guanfacina.
3. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 que comprende 25% a 35% de poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo).
- 15 4. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un comprimido.
- 20 5. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene una dureza de 4.0 a 11.0 kp (39.23 a 107.87N), preferiblemente 4.5 a 9.5 kp (44.13 a 93.16N), más preferiblemente 4.5 a 8.0 kp (44.13 a 78.45N), medida utilizando un probador de dureza de comprimido Schleuniger.
- 25 6. Una forma de dosificación oral de acuerdo con las reivindicaciones precedentes que comprende:  
 Clorhidrato de Guanfacina: 0.76 a 0.88% peso/peso;  
 Hipromelosa 2208: 13.34% peso/peso;  
 Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 15.38 a 17.33% peso/peso;  
 Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 16.91 a 16.94% peso/peso;  
 Copolímero de ácido metacrílico: 33.33 a 34.61% peso/peso;  
 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso; y  
 Behenato de glicerilo atomizado: 13.33 a 13.85% peso/peso.
- 30 7. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende:  
 Clorhidrato de Guanfacina: 0.76 peso/peso;  
 Hipromelosa 2208: 13.34% peso/peso;  
 Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 17.33% peso/peso;  
 Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 16.91% peso/peso;  
 Copolímero de ácido metacrílico: 33.33% peso/peso;  
 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso; y  
 Behenato de glicerilo atomizado: 13.33% peso/peso.
- 35 8. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 7, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 150 mg.
- 40 9. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 7, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 300 mg.
- 45 10. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende:  
 Clorhidrato de guanfacina: 1.27 a 1.42% peso/peso;  
 Hipromelosa 2208: 13.34% peso/peso;  
 Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 17.10 a 17.33% peso/peso;
- 50 55 60 65



- Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 15.90 a 15.99% peso/peso;  
Copolímero de ácido metacrílico: 33.33% peso/peso;
- 5 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso;  
Behenato de glicerilo atomizado: 13.33% peso/peso; y
- 10 Polvo mezclado pigmentado: 0.50% peso/peso.
11. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende:  
Clorhidrato de guanfacina: 1.27% peso/peso;
- 15 Hipromelosa 2208: 13.34% peso/peso;  
Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 17.33% peso/peso;
- 20 Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 15.90% peso/peso;  
Copolímero de ácido metacrílico: 33.33% peso/peso;
- 25 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso;  
Behenato de glicerilo atomizado: 13.33% peso/peso; y
- 30 Polvo mezclado pigmentado: 0.50% peso/peso.
12. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10 o reivindicación 11, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 225 mg.
13. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende:  
Clorhidrato de guanfacina: 1.71 a 1.90% peso/peso;
- 35 Hipromelosa 2208: 10.00% peso/peso;  
Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 21.04 a 21.39% peso/peso;
- 40 Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 21.40 a 21.55% peso/peso;  
Copolímero de ácido metacrílico: 25.00% peso/peso;
- 45 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso;  
Behenato de glicerilo atomizado: 15.00% peso/peso; y
- 50 Polvo mezclado pigmentado: 0.50% peso/peso.
14. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende:  
Clorhidrato de guanfacina: 1.71% peso/peso;
- 55 Hipromelosa 2208: 10.00% peso/peso;  
Celulosa microcristalina silicificada a alta densidad: 21.39% peso/peso;
- 60 Mezcla de monohidrato de lactosa, povidona, crospovidona granulada: 21.40% peso/peso;  
Copolímero de ácido metacrílico: 25.00% peso/peso;
- 65 Behenato de glicerilo atomizado con ácido furárico: 5.00% peso/peso;  
Behenato de glicerilo atomizado: 15.00% peso/peso; y  
Polvo mezclado pigmentado: 0.50% peso/peso.

15. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 13 o reivindicación 14, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 200 mg.
- 5 16. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 13 o reivindicación 14, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 233.33 mg.
17. Una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 13 o reivindicación 14, en una forma de comprimido y que tiene un peso de 266.66 mg.
- 10 18. Una composición farmacéutica en paquete que comprende un recipiente que mantiene una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, e instrucciones para uso de una indicación para guanfacina.
- 15 19. Una forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención (ADHD), hipertensión, abstinencia de heroína y trastornos del sueño.

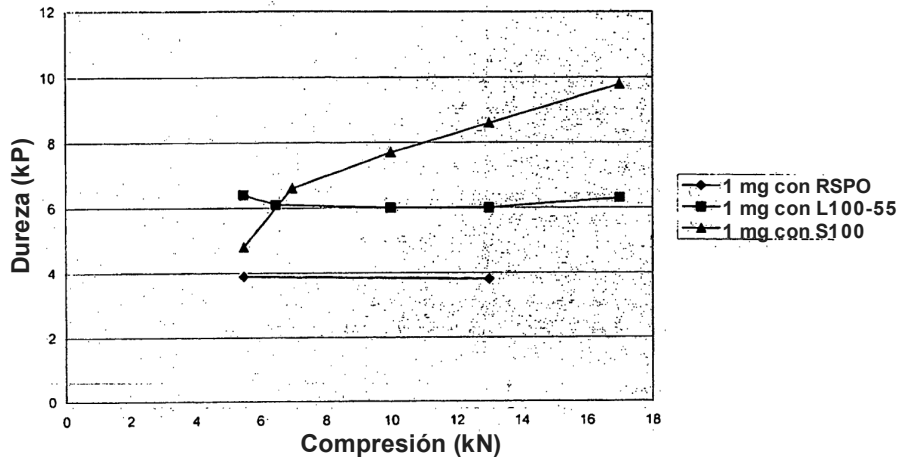


FIGURA 1