

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 611**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.1999** **E 08156397 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 1967191**

54 Título: **Formulaciones orales de metilfenidato de liberación controlada/modificada**

30 Prioridad:

17.12.1998 US 112667 P

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

17.10.2016

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
1, rue Jean Piret
2350 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

GOLDENHEIM, PAUL D.;
SACKLER, RICHARD S.;
KRISHNAMURTHY, THINNAYAM N.;
DARKE, ANDREW y
OSHLACK, BENJAMIN

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 586 611 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 orales de metilfenidato de liberación controlada/modificada.

5 **Antecedentes de la invención**

10 **[0001]** Las formas de dosificación de liberación sostenida son fundamentales en la búsqueda de una terapia mejorada, a través tanto de la mejora del cumplimiento por parte del paciente como de la reducción de las incidencias de reacciones adversas de los fármacos. El propósito de todas las formulaciones de liberación sostenida es proporcionar un periodo de acción farmacológica después de la administración que sea más prolongado que el obtenido normalmente después de la administración de formas de dosificación de liberación inmediata. Las composiciones de liberación sostenida se pueden usar para retardar la absorción de un medicamento hasta que el mismo haya alcanzado ciertas partes del tracto alimentario, y para mantener una concentración deseada de dicho medicamento en la corriente sanguínea durante un periodo de tiempo mayor que el que se produciría si se administraran formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos periodos de respuesta más prolongados proporcionan muchas ventajas terapéuticas que no se logran con preparaciones correspondientes de acción corta y liberación inmediata. De este modo, se puede continuar con la terapia sin interrumpir el sueño del paciente, lo cual es especialmente importante, por ejemplo, cuando se trata un paciente por un dolor de moderado a severo (por ejemplo, un paciente en postcirugía, un paciente con cáncer, etcétera), o para aquellos pacientes que experimentan dolores de cabeza de migraña al despertarse, así como para el paciente debilitado para el que el sueño es esencial. Otra ventaja general de las preparaciones de fármacos de acción más prolongada es la mejora del cumplimiento del paciente que se obtiene como resultado al evitar la omisión de dosis por olvidos del paciente.

25 **[0002]** A no ser que la terapia convencional con fármacos de acción rápida se administre cuidadosamente a intervalos frecuentes para mantener unos niveles eficaces del fármaco en sangre, en estado de equilibrio, en el nivel en sangre del fármaco activo se producen picos y valles debido a la absorción rápida, a la excreción sistémica del compuesto y por la inactivación metabólica, produciéndose de este modo problemas especiales en la terapia de mantenimiento del paciente. A la vista de esto, se considera un objetivo por parte de muchos expertos en la materia que una forma de dosificación de liberación controlada proporcione idealmente una concentración terapéutica del fármaco en sangre que se mantenga durante todo el intervalo de dosificación con una reducción de la relación de la concentración pico/valle. Para el proceso de desarrollo son esenciales las múltiples variables que influyen en la liberación *in vivo* y la subsiguiente absorción de los ingredientes activos desde el tracto gastrointestinal.

35 **[0003]** En la técnica farmacéutica se conoce la preparación de composiciones que proporcionan una liberación sostenida de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones después de su administración oral a humanos y animales. Las formulaciones de liberación sostenida conocidas en la técnica incluyen pellets recubiertos especialmente, comprimidos recubiertos y cápsulas, y resinas de intercambio iónico, en donde la liberación lenta del medicamento activo se produce a través de la descomposición selectiva del recubrimiento de la preparación o a través de una formación de composiciones con una matriz especial para influir en la liberación de un fármaco. Algunas formulaciones de liberación sostenida proporcionan una liberación secuencial relacionada de una monodosis de un compuesto activo a periodos predeterminados después de la administración.

45 **[0004]** Aunque las composiciones de liberación controlada y/o sostenida han constituido un avance claro en la técnica, se han buscado mejoras en estas composiciones, particularmente para preparaciones disponibles para condiciones tales como el Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención (ADHD), la diabetes, etcétera.

50 **[0005]** Los Trastornos de Déficit de Atención son los trastornos psiquiátricos más comunes en niños (Campbell et al. 1992) con porcentajes publicados que varían entre el 4% y el 9% (Aman et al. 1983). El Trastorno de Déficit de Atención (ADD) está caracterizado por la inatención y la impulsividad y se puede presentar con hiperactividad (ADHD) (Shaywitz et al. 1984). Otras características pueden incluir agresividad, robos, mentiras, absentismo escolar, provocación de fuegos, fugas, explosividad, problemas cognitivos y de aprendizaje, así como aptitudes sociales deficientes (Campbell et al. 1992). En los chicos es de cuatro a cinco veces más frecuente que en las chicas (Campbell et al. 1992).

55 **[0006]** La medicación estimulante, tal como las anfetaminas, ha demostrado ser los agentes más eficaces en el tratamiento de niños con trastornos de modulación de la actividad y regulación de la atención, y dan como resultado una mejora significativa en entre el 70 y el 80 por ciento de niños afectados (Shaywitz et al. 1984). Se han documentado efectos positivos de estimulantes en una variedad de áreas que incluyen el rendimiento conductual, social, perceptivo, la actividad motora, el control de los impulsos, la regulación de la atención y el rendimiento cognitivo (Barkley 1977, Kavale 1983, Offenbacher et al. 1983, Rosenthal et al 1978).

60 **[0007]** El metilfenidato {d1-treo-metil-2-fenil-2-(2-piperidil) acetato} es el psicoestimulante usado más frecuentemente en el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención. Parece tener una incidencia de efectos positivos mayor y una incidencia de efectos adversos menor que otros psicoestimulantes. Muchos estudios apoyan la eficacia del metilfenidato ("MPH") en la mejora de los síntomas de atención y conductuales.

5 [0008] Las preparaciones de metilfenidato de liberación inmediata, debido a su corta semivida, requieren una administración frecuente a cortos intervalos para garantizar un tratamiento adecuado durante toda una jornada escolar del niño. El comienzo y el cese rápidos de las preparaciones de metilfenidato de liberación inmediata significa que un niño medicado con trastorno de déficit de atención se verá afectado por ellas de forma completa solamente en periodos relativamente breves durante el día. Debido a su corta semivida, habitualmente el MPH se administra dos veces por día, normalmente una vez después del desayuno y otra vez durante la jornada escolar, un hecho que algunos niños y cierto personal escolar aparentemente evitan, dando como resultado un cumplimiento deficiente con regímenes prescritos (Brown et al., 1985; Firestone 1982). El cumplimiento es un problema principal para niños que requieren una dosis de mediodía o media tarde ya que muchas escuelas prohíben a los niños tomar medicación durante la jornada escolar y otras insisten frecuentemente en que todas las medicaciones sean administradas por una enfermera. Un cumplimiento deficiente en la toma de la medicación puede explicar, en parte, los resultados variables y contradictorios comunicados en muchos estudios del efecto de la medicación sobre la mejora de la conducta de niños hiperactivos. Estas limitaciones del metilfenidato de liberación inmediata conducen a un interés en productos con periodos eficaces de acción más prolongados. Estas limitaciones de las preparaciones de metilfenidato de liberación inmediata conducen a un interés en productos con periodos eficaces de acción más prolongados.

20 [0009] Hay disponible comercialmente una forma de liberación sostenida de metilfenidato (Ritalin® SR). Como consecuencia de muchos ensayos clínicos, varios líderes de opinión en el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención han realizado los siguientes comentarios en relación con el Ritalin® SR (metilfenidato de liberación sostenida) producido por Ciba-Geigy: (i) el Ritalin® SR no tiene un comienzo suficientemente temprano del efecto como para permitir un control del comportamiento en las primeras horas de la mañana; (ii) el Ritalin® SR no tiene los efectos tardíos beneficiosos que se producirían con una dosis de metilfenidato de liberación inmediata a la hora de la comida, frustrando de este modo la finalidad del uso de una formulación SR; (iii) los efectos del Ritalin® SR son inconsistentes o erráticos durante el transcurso del día. [3a]

30 [0010] En la técnica existe una necesidad de desarrollar formulaciones farmacológicas que proporcionen un comienzo rápido, una acción prolongada, seguida por un cese rápido del efecto, para superar las deficiencias del estado actual de la técnica.

35 [0011] El documento US 5.837.284 se refiere a formas de dosificación para la administración oral de metilfenidato. Las formas de dosificación según el documento US 5.837.284 proporcionan una dosis sustancialmente inmediata de metilfenidato tras la ingestión, seguida por una o más dosis adicionales en instantes de tiempo predeterminados. La forma de dosificación correspondiente contiene dos grupos de partículas, conteniendo cada una de ellas el fármaco de metilfenidato, en las que el primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata y el segundo grupo de partículas proporciona una liberación sostenida.

Objetivos y resumen de la invención

40 [0012] Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral de metilfenidato o fármacos de acción similar, que dé como resultado una mejora en el cumplimiento del paciente.

45 [0013] Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral que representen mejoras con respecto a preparaciones disponibles actualmente, disponibles para condiciones tales como el Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención (ADHD).

50 [0014] Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral de metilfenidato o fármacos de acción similar que garanticen un tratamiento adecuado durante toda la jornada escolar de un niño.

[0015] Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral que permitan que un niño con trastorno de déficit de atención sea tratado a nivel máximo durante toda la jornada diurna, aunque con una sola administración, por ejemplo, por la mañana.

55 [0016] Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral de liberación controlada/modificada que proporcionen un comienzo rápido y un cese rápido con una liberación extendida de los medicamentos activos incorporados en ellas.

60 [0017] Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones nuevas de dosificación oral de liberación controlada/modificada que sean útiles en todos los tipos de ingredientes farmacéuticamente activos y que puedan extender el tiempo de liberación de todos estos ingredientes.

[0018] Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar una formulación oral de liberación controlada que combine tanto un comienzo rápido como concentraciones plasmáticas sostenidas durante todo el día.

5 [0019] Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar una tecnología de “liberación multi-capa” (MLR) que sea útil para todos los tipos de ingredientes farmacéuticamente activos y que pueda extender la duración de acción durante un espacio de tiempo deseado.

[0020] Para afrontar los defectos mencionados anteriormente así como otros objetivos, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral según se define en la reivindicación 1.

10 [0021] En ciertas realizaciones preferidas, la forma de dosificación oral proporciona un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 horas después de la administración oral. En ciertas realizaciones preferidas adicionales, la concentración plasmática de pico está entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,7 veces la concentración plasmática de metilfenidato proporcionada por la forma de dosificación oral a aproximadamente las 9 horas después de la administración oral. En ciertas realizaciones preferidas adicionales, la duración del efecto proporcionado por el metilfenidato contenido en la forma de dosificación oral cae por debajo de concentraciones plasmáticas eficaces a entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 horas después de la administración oral.

15 [0022] La presente invención se refiere además a una forma de dosificación oral según se define en la reivindicación 1, que proporciona una disolución in vitro del fármaco de entre aproximadamente 0 y aproximadamente el 45% liberado después de 0,25 horas; entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50% liberado después de aproximadamente 1 hora; entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 80% de fármaco liberado después de aproximadamente 4 horas; no menos de aproximadamente el 65% de fármaco liberado después de 8 horas; y no menos de aproximadamente el 80% del fármaco liberado después de aproximadamente 12 horas.

20 [0023] Con respecto al fármaco metilfenidato y al ADHD, las ventajas de las nuevas formulaciones descritas en el presente documento incluyen: a) la capacidad de obviar la necesidad de una dosis a la hora de la comida en la escuela y b) un comienzo del efecto del fármaco que es equivalente al correspondiente de una formulación de metilfenidato de liberación inmediata; y c) la duración de acción que se extiende más allá de la jornada escolar, es decir, una duración de niveles eficaces en sangre de entre 10 y 12 horas.

25 [0024] La formulación de liberación controlada/modificada está basada en una tecnología de liberación multi-capa (“MLR”), y el producto farmacológico se encuentra en una cápsula oral que contiene perlas. En el caso de perlas, encapsuladas en una cápsula, cada perla contiene una serie de capas con características diferentes – una capa exterior de liberación inmediata, una capa de retardo de liberación (recubrimiento entérico), una capa de liberación controlada sobre una capa de liberación inmediata. La formulación MLR está diseñada de tal manera que al producirse la administración oral, la formulación proporciona una disolución y absorción rápidas de la capa exterior de la formulación que contiene una parte del fármaco en forma de liberación inmediata, dando como resultado de este modo un aumento rápido del fármaco hasta niveles plasmáticos terapéuticos. A continuación viene un periodo de no absorción (debido a un recubrimiento entérico), seguido sucesivamente por una liberación controlada del fármaco desde la formulación para mantener niveles plasmáticos. Después de la absorción del fármaco desde un núcleo de liberación inmediata, a continuación los niveles plasmáticos se reducen rápidamente. Gracias a la liberación del fármaco desde la formulación MLR, el nivel plasmático del fármaco, cuando se representa en una curva de tiempo/concentración, adopta el aspecto de una “onda cuadrada”.

30 [0025] En ciertas realizaciones preferidas, se utiliza una resina acrílica para proporcionar la liberación lenta controlada de ingredientes farmacéuticamente activos durante un periodo de tiempo predeterminado o especificado, comprendiendo de este modo la resina acrílica una parte significativa de la “composición de base”. Las composiciones de base preparadas a partir de dichas resinas acrílicas proporcionan una liberación sostenida de ingredientes terapéuticamente activos durante un periodo de tiempo a partir de cinco horas y durante un valor tan alto como 24 horas después de la administración, generalmente administración oral, en humanos o animales.

35 [0026] Las formulaciones de metilfenidato de liberación controlada/modificada de la invención consisten en una pluralidad de perlas individuales, conteniendo cada una de ellas un componente de liberación inmediata en combinación con un componente de liberación controlada, con recubrimiento, entérico, para producir un retardo en el proceso de absorción. El producto farmacológico es una cápsula oral que contiene perlas de metilfenidato. Cada perla contiene una serie de capas con características de liberación diferentes – una capa exterior de liberación inmediata; una capa de retardo de liberación; una capa de liberación controlada; y un núcleo de liberación inmediata. El producto final es una cápsula que contiene perlas de liberación multicapa (MLR) las cuales tienen componentes tanto de liberación inmediata como de liberación controlada. Está constituida por una perla de liberación controlada que tiene un recubrimiento entérico para retardar la disolución hasta después del vaciado gástrico. La perla de liberación controlada con recubrimiento entérico tiene un recubrimiento superior de liberación inmediata para proporcionar una velocidad inicial de absorción igual a o mayor que los comprimidos de liberación inmediata de Ritalin. El componente de liberación inmediata representa el 40% de la dosis total por perla y el componente de liberación controlada representa el 60%. Esta formulación está diseñada para producir un aumento rápido a niveles plasmáticos terapéuticos después de la

5 administración oral, debido a la disolución y absorción rápidas de la capa exterior, seguidas por un periodo de absorción reducida y a continuación la liberación controlada del núcleo de liberación inmediata, para mantener niveles plasmáticos terapéuticos. Después de la absorción del núcleo de liberación inmediata, a continuación los niveles plasmáticos se reducirían rápidamente de acuerdo con la cinética de eliminación del metilfenidato. Los resultados de un estudio de biodisponibilidad de esta formulación indican un perfil de liberación bifásica que es consistente con los fundamentos farmacéuticos descritos en el presente documento.

10 **[0027]** En otras realizaciones de la invención, el tamaño de las perlas de las formulaciones se puede ajustar para obtener un perfil farmacocinético deseado basándose en la correlación entre el vaciado gástrico y el tamaño de las perlas. Un tamaño menor de las perlas presenta un vaciado gástrico más rápido en comparación con un tamaño mayor de las perlas.

15 **[0028]** Otros objetivos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la lectura adicional de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas.

20 **[0029]** La expresión "dependiente del pH" a efectos de la presente invención se define como poseedor de características (por ejemplo, disolución) que varían según el pH del entorno (por ejemplo, debido a cambios en los medios de disolución in vitro, o debido al paso de la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal).

25 **[0030]** La expresión "independiente del pH" a efectos de la presente invención se define como poseedor de características (por ejemplo, disolución) a las que no afecta sustancialmente el pH, por cuanto una diferencia, en cualquier momento determinado, entre una cantidad de metilfenidato liberado con un pH y una cantidad liberada con cualquier otro pH, cuando se miden in vitro usando el Método de las Paletas USP de U.S. Pharmacopeia XXII (1990) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso, no es mayor del 10%.

25 **Breve descripción de los dibujos**

30 **[0031]** Los siguientes dibujos son ilustrativos de realizaciones de la invención y no están destinados a restringir el alcance de esta última según queda delimitado por las reivindicaciones.

35 La Figura 1 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con la Formulación 1 y Ritalin[®] en función del tiempo y cuando estos últimos se proporcionan en condiciones de ayuno.

40 La Figura 2 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con la Formulación 1 y Ritalin[®] en función del tiempo y cuando estos últimos se proporcionan en condiciones de alimentación.

45 La Figura 3 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con la Formulación 1 en función del tiempo y cuando esta última se proporciona en condiciones de ayuno y de alimentación.

50 La Figura 4 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con Ritalin[®] en función del tiempo y cuando este último se proporciona en condiciones de ayuno y de alimentación.

55 La Figura 5 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con la Formulación 2 en condiciones de ayuno y de alimentación, y Ritalin[®] SR en condiciones de ayuno, en función del tiempo.

60 La Figura 6 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con la Formulación 3 en condiciones de ayuno y de alimentación, y Ritalin[®] SR en condiciones de ayuno, en función del tiempo.

65 La Figura 7 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con las Formulaciones 2 y 3 en condiciones de ayuno, en función del tiempo.

La Figura 8 es una comparación gráfica de la concentración plasmática media de metilfenidato cuando sujetos de prueba son tratados con las Formulaciones 2 y 3 en condiciones de alimentación, en función del tiempo.

La Figura 9 es una representación gráfica de un perfil objetivo de concentración plasmática del fármaco según la invención,

La Figura 10 es una representación gráfica de la correlación del perfil de disolución del fármaco in vitro con el perfil

de absorción in vivo de la Formulación 1.

La Figura 11 es una representación gráfica de un perfil de absorción objetivo de una formulación según la invención.

5 Descripción detallada

10 **[0032]** El metilfenidato (éster metílico del ácido α -fenil-2-piperidinacético) es un derivado de piperidina que está relacionado estructuralmente con la anfetamina, y está disponible comercialmente en forma de la sal clorhidrato. El metilfenidato es el psicoestimulante usado más frecuentemente en el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención. Parece tener una incidencia de efectos positivos mayor y una incidencia de efectos adversos menor que otros psicoestimulantes. Se cree que las formulaciones de metilfenidato de liberación controlada/modificada de la invención actúan al incrementar la dopamina y la norepinefrina extracelulares, siendo el mecanismo supuesto de acción el bloqueo de la captación en los transportadores de los terminales nerviosos.

15 **[0033]** Las propiedades farmacológicas del metilfenidato son esencialmente las mismas que las de las anfetaminas. No obstante, por contraposición a las anfetaminas, el metilfenidato es un estimulante suave del CNS con efectos más destacados sobre las actividades mentales que las motoras. El metilfenidato contiene isómeros eritro y treo. La acción estimulante locomotora es específica de la estereo-estructura, mientras que la inhibición de la monoaminoxidasa no lo es. Se ha especulado que el mecanismo de la acción estimulante locomotora del metilfenidato puede ser otro diferente a la inhibición de la monoaminoxidasa. Ciertos estudios sugieren que la inhibición sináptica de la captación de catecolaminas por el d-treo metilfenidato puede estar implicada fundamentalmente en efectos conductuales y presores del fármaco racémico. El metilfenidato promueve un perfil conductual dependiente de la dosis que es comparable en gran medida con el de la anfetamina. La anfetamina, además de sus efectos sobre la dopamina, incrementa la norepinefrina y la serotonina extracelulares. Un trabajo reciente indica que la administración aguda de metilfenidato hace que se incrementen la dopamina y la norepinefrina extracelulares, lo cual es consistente con su supuesto mecanismo de acción como bloqueante de la captación de los transportadores de terminales nerviosos.

20 **[0034]** Se han percibido niveles de pico en sangre tras la administración de metilfenidato a entre 1 y 3 horas (Faraj et al., 1974; Milberg et al., 1975). La semivida del fármaco está comprendida entre 2 y 4 horas (Faraj et al., 1974; Hungund et al., 1979; Soldin et al., 1979) en adultos y niños. Hungund et al. (1979) informaron sobre la farmacocinética del metilfenidato en cuatro niños hiperkinéticos. La semivida media era 2,5 horas. Aunque en este parámetro se producía una variabilidad reducida, el aclaramiento corporal variaba en un factor de tres. Esto sugería que los niveles plasmáticos de metilfenidato están sujetos a un grado considerable de variabilidad entre pacientes.

25 **[0035]** La vía primaria de metabolismo para el metilfenidato es la desesterificación en ácido ritalínico, lo cual justifica entre el 75% y el 91% del metilfenidato total en la orina. Aparecen otros productos metabólicos a partir de la p-hidroxilación u oxidación en la lactama.

30 **[0036]** Las formulaciones de metilfenidato de la presente invención se pueden administrar a niños de 6 años y mayores, y preferentemente tienen una duración de la acción de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12 horas, preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 horas. La formulación de metilfenidato de la invención se debería tomar a la hora del desayuno y está diseñada para sustituir dos dosis independientes de liberación inmediata de metilfenidato administradas a la hora del desayuno y de la comida. A los pacientes que requieren una administración de metilfenidato de liberación inmediata con una frecuencia mayor que dos veces al día se les puede proporcionar una dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata a la hora de la cena, cuando reciban la formulación de metilfenidato de la invención. El contenido de las cápsulas MLR de Metilfenidato se puede espolvorear sobre comidas blandas antes de la administración.

35 **[0037]** Las preparaciones de liberación controlada/modificada se pueden usar conjuntamente con cualquier sistema de multipartículas, tales como gránulos, esferoides, perlas, pellets, perlas de resina de intercambio iónico, y otros sistemas de multipartículas para obtener una liberación sostenida deseada del agente terapéuticamente activo. Las perlas, gránulos, esferoides, o pellets, etcétera, se pueden presentar en una cápsula o en cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada. Una cantidad de las multipartículas eficaz para proporcionar la dosis deseada de fármaco con el paso del tiempo se puede colocar en una cápsula, puede estar contenida en un paquete y se puede espolvorear sobre comida, o se puede incorporar en cualquier otra forma sólida oral adecuada, tal como un comprimido. Por otro lado, se puede presentar en forma de un comprimido matricial. Con respecto a todas estas formulaciones opcionales, se desea que la formulación se prepare de tal manera que una liberación inmediata inicial de fármaco proporcione un comienzo temprano del efecto, siendo dicho comienzo análogo a una formulación de liberación inmediata, y que la formulación además proporcione un componente de liberación sostenida que mantenga niveles terapéuticamente eficaces del fármaco en el plasma durante la cantidad deseada de tiempo, seguida por una disminución relativamente rápida de los niveles en plasma sanguíneo con respecto a formulaciones típicas de liberación sostenida. Visto como una representación de tiempo/concentración *in vivo*, el nivel plasmático del fármaco a partir de las formulaciones de la presente invención tiene el aspecto de una "onda cuadrada". Preferentemente el componente de liberación inmediata representa entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 40% de la dosis total y el

componente de liberación controlada representa preferentemente entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 70% de la dosis total de metilfenidato contenido en las formulaciones de la presente invención. En ciertas realizaciones preferidas, que incluyen las realizaciones MLR de la invención, el componente de liberación inmediata representa aproximadamente el 40% de la dosis total y el componente de liberación controlada representa aproximadamente el 60% de la dosis total de metilfenidato contenido en la formulación.

[0038] En el caso del metilfenidato, se desea que el comienzo de la acción se produzca entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 4 horas, y preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 horas después de que se haya administrado la forma de dosificación oral, y se desea además que la forma de dosificación ya no proporcione niveles plasmáticos eficaces de metilfenidato entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12, más preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 horas, después de la administración oral de la dosis. De esta manera, la dosis de metilfenidato se puede administrar a un niño por la mañana antes de que comience la escuela, proporciona el efecto deseado en el inicio de la jornada escolar, no menguando la acción farmacológica del fármaco hasta después de que finalice la jornada escolar, y preferentemente antes de la cena de manera que el fármaco no tiene el efecto secundario de actuar como un supresor del apetito.

[0039] Las formulaciones de la presente invención están diseñadas para producir un aumento rápido a niveles plasmáticos terapéuticos después de la administración oral, debido a la disolución y la absorción rápidas de la capa exterior, seguidas por un periodo de absorción reducida y a continuación de liberación controlada del núcleo de liberación inmediata, para mantener niveles plasmáticos terapéuticos. Después de la absorción del núcleo de liberación inmediata, a continuación los niveles plasmáticos se reducirían rápidamente de acuerdo con la cinética de eliminación del metilfenidato.

[0040] En general se reconoce que la mera presencia de una sustancia activa en los fluidos gastrointestinales no garantiza, por sí misma, la biodisponibilidad. La biodisponibilidad, en un sentido más concreto, es el grado, o la cantidad, en la que se absorbe una sustancia farmacológica en la circulación sistémica para quedar disponible para un sitio de tejido diana. Para ser absorbida, una sustancia farmacológica activa debe estar en una solución. El tiempo requerido para que una proporción determinada de una sustancia farmacológica activa contenida en una unidad de dosificación entre en solución en fluidos fisiológicos adecuados se conoce como tiempo de disolución. El tiempo de disolución para una sustancia activa de una unidad de dosificación se determina como la proporción de la cantidad de sustancia farmacológica activa liberada desde la unidad de dosificación durante un tiempo especificado por medio de un método de prueba realizado en condiciones normalizadas. Los fluidos fisiológicos del tracto gastrointestinal son los medios para determinar el tiempo de disolución. El tiempo de disolución del estado actual de la técnica para composiciones farmacéuticas, y estos procedimientos de prueba, se describen en compendios oficiales a nivel mundial.

[0041] Aunque existen muchos factores diversos que influyen en la disolución de una sustancia farmacológica a partir de su vehículo, el tiempo de disolución determinado para una sustancia farmacológicamente activa a partir de una composición específica es relativamente constante y reproducible. Entre los diferentes factores que afectan al tiempo de disolución se encuentran el área superficial de la sustancia farmacológica presentada al medio disolvente de la disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente específico, y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente. De este modo, la concentración de disolución de una sustancia farmacológica activa se modifica dinámicamente en este estado de equilibrio cuando los componentes se eliminan del medio de disolución mediante la absorción a través del sitio de tejido. En condiciones fisiológicas, el nivel de saturación de los materiales disueltos se renueva a partir de la reserva de la forma de dosificación para mantener una concentración de disolución relativamente uniforme y constante en el medio disolvente, proporcionando una absorción en estado de equilibrio.

[0042] En el transporte a través de un sitio de absorción de tejido en el tracto gastrointestinal influyen las fuerzas de equilibrio osmótico de Donnan a ambos lados de la membrana, ya que la dirección de la fuerza impulsora es la diferencia entre las concentraciones de sustancia activa a cada lado de la membrana, es decir, la cantidad disuelta en los fluidos gastrointestinales y la cantidad presente en la sangre. Como los niveles sanguíneos están siendo modificados constantemente por la dilución, los cambios circulatorios, la acumulación en tejidos, la conversión metabólica y la excreción sistémica, el flujo de materiales activos va dirigido desde el tracto gastrointestinal hacia la corriente sanguínea.

[0043] A pesar de los diversos factores que influyen tanto en la disolución como en la absorción de una sustancia farmacológica, en muchos casos se puede establecer una correlación importante entre el tiempo de disolución *in vitro* determinado para una forma de dosificación y la biodisponibilidad *in vivo*. Esta correlación está tan firmemente establecida en la técnica que el tiempo de disolución ha llegado a ser en general descriptivo del potencial de biodisponibilidad para muchas clases de componentes activos contenidos en una forma de dosificación particular. A la vista de esta relación, el tiempo de disolución determinado para una composición es una de las características fundamentales importantes a considerar cuando se evalúa si una formulación de liberación controlada debería ser someterse a prueba *in vivo*.

[0044] Con lo mencionado anteriormente en mente, a continuación se proporciona la disolución in vitro del fármaco en varios instantes de tiempo para formulaciones según la presente invención:

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto
0,25	del 0 al 45%
1	del 5 al 50%
4	del 40 al 90%
8	no menor del 60%
12	no menor del 80%

5 **[0045]** En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la disolución in vitro del fármaco en varios instantes de tiempo para formulaciones según la presente invención viene dada por:

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto
0,25	del 0 al 45%
1	del 10 al 50%
4	del 30 al 80%
8	no menor del 65%
12	no menor del 80%

10 **Recubrimientos de liberación sostenida**

10

[0046] Por ejemplo, el fármaco se puede incorporar en o sobre un substrato y en el mismo se aplica un recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, el fármaco puede estar contenido dentro de o en un substrato de la siguiente manera: (i) incorporado en esferoides matriciales (por ejemplo, junto con un agente esferonizante farmacéuticamente aceptable tal como celulosa microcristalina), (ii) aplicado como recubrimiento sobre perlas inertes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, perlas nonpareil); (iii) incorporado en un núcleo de comprimido de liberación normal; o (iv) incorporado en un núcleo de comprimido que comprende una matriz que incluye un material de vehículo de liberación sostenida. Seguidamente, sobre substratos tales como los mencionados en los anteriores puntos (i) a (iv) se aplica un recubrimiento de liberación sostenida. Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación bien dependiente del pH o bien independiente del pH, por ejemplo, cuando los mismos se exponen al fluido gastrointestinal. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el fármaco en áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de cambios de pH en el fluido del entorno, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

15

[0047] Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual, sobre el recubrimiento entérico, se aplica, en forma de recubrimiento, fármaco no protegido, y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo por el tracto gastrointestinal. Entre los recubrimientos dependientes del pH que se pueden usar según la presente invención se incluyen goma laca, acetofalato de celulosa (CAP), acetofalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, zeína, y similares.

20

[0048] El substrato (por ejemplo, la perla del núcleo del comprimido, la partícula matricial) que comprende el fármaco se puede recubrir con un material hidrófobo seleccionado de entre (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento se puede aplicar para obtener un aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 25% del substrato de manera que se obtenga un perfil deseado de liberación sostenida. Dichas formulaciones se describen, por ejemplo, de forma detallada en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493, cedidas al cesionario de la presente invención e incorporadas a la presente a título de referencia. Las partículas preferentemente se recubren pelicularmente con un material que permite la liberación del fármaco de manera que se consigue, en combinación con las otras propiedades mencionadas, una velocidad de liberación in vitro y niveles plasmáticos in vivo deseados. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deberían ser capaces de producir una película resistente y continua que sea uniforme y estética, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, no tóxica, inerte, y no pegajosa.

25

[0049] Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden usar según la presente invención incluyen las patentes US del cesionario n.º 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

30

Polímeros de alquilcelulosa

[0050] Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para el recubrimiento de las perlas según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque los expertos apreciarán que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como un todo o como parte de un recubrimiento hidrófobo según la invención.

[0051] Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etilcelulosa es el Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y a continuación emulsionando el mismo en agua en presencia de un surfactante y un estabilizador. Después de la homogeneización para generar gotitas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolátex. El plastificante no se incorpora en el pseudolátex durante la fase de fabricación. De este modo, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de su uso.

[0052] Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este producto se prepara incorporando plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara una masa fundida en caliente de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo), y un estabilizador (ácido oleico) en forma de una mezcla homogénea, la cual a continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre sustratos.

Polímeros acrílicos

[0053] El material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación controlada puede comprender un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, aunque sin carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

[0054] En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

[0055] Para obtener un perfil de disolución deseable, puede que sea necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tengan propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

[0056] Ciertos polímeros del tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que se pueden usar según la presente invención. Por ejemplo, existe una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, conocidos también como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit® en Röhm Tech, Inc. Existen varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a aproximadamente un pH < 5,7 y que es soluble a aproximadamente un pH > 6. Eudragit® S no se hincha a aproximadamente un pH < 6,5 y es soluble a aproximadamente un pH > 7. Eudragit® RL y Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros depende del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

[0057] En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios, siendo la relación molar de los grupos amónicos con respecto a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros 1:20 en el Eudragit® RL30D y 1:40 en el Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

[0058] Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseado. Las formulaciones deseables de liberación sostenida se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un

recubrimiento retardante obtenido a partir de un 100% de Eudragit® RL, un 50% de Eudragit® RL y un 50% de Eudragit® RS, y un 10% de Eudragit® RL:90% de Eudragit® RS. Evidentemente, los expertos en la materia reconocerán que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

5 Plastificantes

10 [0059] En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo tal como un polímero de alquicelulosa o acrílico, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, como la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una disolución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con la mayor frecuencia entre 15 aproximadamente un 1 y aproximadamente un 50 por ciento en peso del agente filmógeno. No obstante, la concentración del plastificante únicamente se puede determinar adecuadamente después de una experimentación cuidadosa con la solución específica del recubrimiento y el método de aplicación.

20 [0060] Ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque es posible que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etcétera). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa.

25 [0061] Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen, aunque sin carácter limitativo, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como disoluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de 30 trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa.

[0062] Se ha observado además que la adición de una cantidad pequeña de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesado, y actúa como agente pulidor.

35 [0063] Cuando la dispersión acuosa de material hidrófobo se usa para recubrir un sustrato que incluye el fármaco, por ejemplo, perlas farmacéuticas inertes tales como perlas 18/20 nonpareil, seguidamente una pluralidad de las perlas resultantes sólidas de liberación controlada estabilizadas se puede colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación controlada cuando se ingieran y entren en contacto con un fluido del entorno, por ejemplo, fluido gástrico o medios de disolución. Como alternativa, el sustrato puede ser un núcleo de comprimido recubierto con el recubrimiento de liberación sostenida, y opcionalmente otro agente filmógeno o 40 colorante, tal como Opadry®.

45 [0064] En formulaciones en las que en el sustrato se aplica una dispersión acuosa de un polímero hidrófobo tal como una alquicelulosa, se prefiere que el sustrato recubierto se cure a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado y a una humedad relativa por encima de las condiciones ambientales, hasta que se alcance un punto final en el que la formulación recubierta obtiene un perfil de disolución que queda sustancialmente no alterado por la exposición a condiciones de almacenamiento, por ejemplo, de temperatura y/o humedad elevadas. En general, en dichas formulaciones el tiempo de curado es aproximadamente 24 horas o mayor, y las condiciones de curado pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60° C y una humedad relativa del 85%. En las patentes U.S. n.º 5.273.760, 5.681.585 y 5.472.712 se expone información detallada referente a la estabilización de 50 dichas formulaciones.

55 [0065] En formulaciones en las que al sustrato se aplica una dispersión acuosa de un polímero acrílico, se prefiere que el sustrato recubierto se cure a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado hasta que se alcance un punto final en el que la formulación recubierta obtiene un perfil de disolución que queda sustancialmente no alterado por la exposición a condiciones de almacenamiento, por ejemplo, de temperatura y/o humedad elevadas. En general, el tiempo de curado es aproximadamente 24 horas o mayor, y la temperatura de curado puede ser, por ejemplo, aproximadamente 45° C. En las patentes U.S. n.º 5.286.493, 5.580.578 y 5.639.476 se expone información detallada referente a la estabilización de dichas formulaciones.

60 [0066] El perfil de liberación sostenida de las formulaciones recubiertas se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrófobo, modificando la manera en la que se adiciona el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de

fabricación, etcétera. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o reduciendo el grosor del recubrimiento retardante.

5 **[0067]** Se preparan esferoides o perlas recubiertas con un agente terapéuticamente activo, por ejemplo, disolviendo el agente terapéuticamente activo en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas 18/20 nonpareil, utilizando un inserto Wuster. Opcionalmente, también se adicionan ingredientes adicionales antes del recubrimiento de las perlas para ayudar a la unión del fármaco con las perlas, y/o para colorear la solución, etcétera. Por ejemplo, a la solución y a la solución mezclada (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de su aplicación sobre las perlas, se puede adicionar un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etcétera, con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.). A continuación el sustrato recubierto resultante, en este ejemplo perlas, se puede sobrerrecubrir opcionalmente con un agente de barrera, para separar el agente terapéuticamente activo con respecto al recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede usar cualquier agente filmógeno conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no afecte a la velocidad de disolución del producto final.

10 **[0068]** A continuación las perlas se pueden sobrerrecubrir con una dispersión acuosa del material hidrófobo. La dispersión acuosa de material hidrófobo incluye además preferentemente una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas de etilcelulosa preformuladas, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease, no es necesario adicionar por separado un plastificante. Como alternativa, se pueden usar dispersiones acuosas preformuladas de polímeros acrílicos tales como Eudragit.

15 **[0069]** Las soluciones de recubrimiento contienen preferentemente, además del agente filmógeno, el plastificante, y el sistema disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar estética y distinción en el producto. A la solución del agente terapéuticamente activo se le puede adicionar color en lugar de, o además de la dispersión acuosa de material hidrófobo. Por ejemplo, al Aquacoat se le puede añadir color a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio triturado y opacificantes, tales como dióxido de titanio, añadiendo color con acción de cizalladura en la disolución polimérica hidrosoluble y a continuación usando una acción de cizalladura baja sobre el Aquacoat plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede aumentar el efecto de retardo del recubrimiento.

25 **[0070]** La dispersión acuosa plastificada de material hidrófobo se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el agente terapéuticamente activo mediante pulverización usando cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se usa un sistema de lecho fluidificado Wuster en el que un chorro de aire, inyectado desde por debajo, fluidifica el material del núcleo y lleva a cabo el secado mientras se pulveriza el recubrimiento de polímero acrílico. Preferentemente se aplica una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de material hidrófobo para obtener una liberación sostenida predeterminada del agente terapéuticamente activo (es decir, fármaco) cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico, teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la manera de incorporación del plastificante, etcétera. Después del recubrimiento con el material hidrófobo, a las perlas se les aplica opcionalmente otro sobrerrecubrimiento de un agente filmógeno, tal como Opadry. Este sobrerrecubrimiento, en caso de que se proporcione, se hace para reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

30 **[0071]** En la liberación del fármaco desde la formulación de liberación sostenida se puede influir además, es decir, la misma se puede ajustar a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo con respecto a material hidrosoluble se determina, entre otros factores, por la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

35 **[0072]** Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como agentes porógenos pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento en el entorno de uso. Los agentes porógenos pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

40 **[0073]** Los recubrimientos de liberación sostenida pueden incluir también agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

45 **[0074]** Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir materiales útiles para realizar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los que en la cadena polimérica se vuelven a producir grupos carbonato.

[0075] El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable.

[0076] En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

5 **[0077]** Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprendan por lo menos un conducto, orificio, o similares. El conducto se puede formar por métodos tales como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.889, 4.063.064, y 4.088.864. El conducto puede tener cualquier forma tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etcétera.

10 **[0078]** El substrato se puede preparar por medio de un agente esferonizante junto con el ingrediente de agente activo que se puede esferonizar para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material comercializado como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). En dichas realizaciones, además de los ingredientes activos y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros de baja viscosidad, hidrosolubles, son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa de cadena corta hidrosoluble, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo o etilcelulosa. En dichas realizaciones, en general el recubrimiento de liberación sostenida incluirá un material insoluble en agua tal como (a) una cera, bien sola o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

[0079] Según la presente invención, la formulación de metilfenidato de liberación controlada/modificada se prepara como una formulación de liberación de múltiples capas (MLR) que comprende perlas inertes recubiertas. A continuación, se describe en líneas generales un resumen de un método de fabricación de dicha formulación. En primer lugar, se preparan perlas de metilfenidato de liberación inmediata (IR) pulverizando una solución de metilfenidato en agua sobre perlas de azúcar en un secador de lecho fluidificado con una carga de fármaco de aproximadamente el 8%. El proceso de pulverización se lleva a cabo en un secador de lecho fluidificado, equipado con una columna Wuster. Se aplica un sobrerrecubrimiento claro de HPMC usando un material Opadry® (por ejemplo, Opadry® Clear (Fórmula n.º: YS-1-7006)), hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente el 1%. A continuación, a las perlas IR se les aplica un recubrimiento de liberación controlada, el cual convierte las mismas en perlas de liberación controlada (CR). Esto se consigue pulverizando una solución de Eudragit® RS 30 D, citrato de trietilo (plastificante) y talco (sustancia mejoradora de la fluxibilidad), sobre las perlas IR. Seguidamente, las perlas recubiertas se curan para obtener una velocidad de liberación estabilizada del agente terapéuticamente activo. En realizaciones preferidas de la presente invención en las que el recubrimiento CR utiliza una resina acrílica para controlar la liberación del fármaco, las perlas CR en esta fase se someten a un curado en horno a una temperatura por encima de la Tg del polímero acrílico plastificado, del periodo de tiempo requerido, determinándose experimentalmente los valores óptimos de la temperatura y el tiempo para la formulación particular. En ciertas realizaciones de la presente invención, los productos estabilizados se obtienen a través de un curado en horno realizado a una temperatura de aproximadamente entre 40 y 50°C durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas o mayor. A continuación se aplica un recubrimiento entérico sobre las perlas CR para convertir las mismas en perlas CR con recubrimiento entérico (ECCR). Esto se consigue pulverizando una solución de dispersión de Eudragit® L 30 D-55, citrato de trietilo (plastificante) y talco (sustancia mejoradora de la fluxibilidad) sobre las perlas CR. Finalmente, sobre las perlas ECCR se aplica un recubrimiento de liberación inmediata (al que se hace referencia como, por ejemplo, Recubrimiento superior IR). Esto se consigue pulverizando una solución de metilfenidato en agua sobre perlas EC CR.

45 **[0080]** Los resultados de estudios iniciales muestran que esta formulación es estable a temperatura ambiente (25° C, RH del 60%) y condiciones aceleradas (40°C, RH del 75%).

Matrices de liberación sostenida

50 **[0081]** Una formulación de liberación sostenida puede comprender una matriz que incluye el fármaco y un vehículo de liberación sostenida (el cual puede comprender uno o más materiales hidrófobos, tales como una alquilcelulosa y/o un polímero acrílico según se ha definido previamente en el presente documento). Los materiales adecuados para ser incluidos en una matriz de liberación sostenida dependerán del método usado para formar la matriz.

55 **[0082]** Los materiales adecuados para ser incluidos en las matrices de liberación sostenida, además del fármaco, incluyen:

60 (A) materiales hidrófilos y/o hidrófobos, tales como gomas; alquilcelulosas; éteres de celulosa, incluyendo hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas; resinas acrílicas, incluyendo todos los copolímeros y polímeros acrílicos antes descritos, y materiales derivados de proteínas. Esta lista no pretende ser exclusiva, y la intención es que la misma incluya cualquier material hidrófobo o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de comunicar el perfil deseado de liberación sostenida del fármaco. La forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 80% en peso de dicho material.

El material hidrófobo puede ser un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido)), polimetacrilato, poli(acrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En un ejemplo, el material hidrófobo se selecciona de entre materiales tales como hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores. En otro ejemplo, el material hidrófobo es una alquilcelulosa.

(B) hidrocarburos sustituidos o no sustituidos digeribles, de cadena larga (C_8-C_{50} , especialmente $C_{12}-C_{40}$), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales o sintéticas, alcoholes polihídricos, incluyendo polialquilenglicoles. La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60% (en peso) de dicho material. En ciertas realizaciones, en las formulaciones de la matriz se incluyen una combinación de dos o más materiales de hidrocarburos. Si se incluye un material de hidrocarburo adicional, el mismo se selecciona preferentemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos.

[0083] Los hidrocarburos preferidos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas, y tienen un punto de fusión de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 200°C, preferentemente entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 90°C.

[0084] A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente, y tiene un punto de fusión de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 100°C. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glycowax, cera de ricino y cera carnauba.

[0085] El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico, o alcohol estearílico, cetílico y/o cetosteárico. La cantidad de alcohol alifático, si se incluye en la presente forma de dosificación oral, se determinará, tal como anteriormente, según la velocidad precisa de liberación del fármaco requerida. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral contiene entre el 20% y el 50% (en peso) de alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral hay presente por lo menos un polialquilenglicol, en ese caso el peso combinado del por lo menos un alcohol alifático y el por lo menos un polialquilenglicol constituye preferentemente entre el 20% y el 50% (en peso) de la dosificación total.

[0086] En una de las realizaciones, la relación, por ejemplo, de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa o resina acrílica con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, en un grado considerable, la velocidad de liberación del fármaco a partir de la formulación.

[0087] Los polialquilenglicoles adecuados incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol. El peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol se prefiere entre 1.000 y 15.000, especialmente entre 1.500 y 12.000.

[0088] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios granuladores, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica.

[0089] Para facilitar la preparación de una forma sólida de dosificación oral, de liberación sostenida, se puede usar cualquier método de preparación de una formulación matricial conocida para los expertos en la materia. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprendan por lo menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble y fármaco o una sal del fármaco; (b) mezclando la hidroxialquilcelulosa que contiene gránulos con por lo menos un alcohol alifático $C_{12}-C_{36}$; y (c) opcionalmente, comprimiendo y conformando los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman por granulación por vía húmeda de la hidroxialquilcelulosa/ fármaco con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua adicionada durante la etapa de granulación por vía húmeda es preferentemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso en seco del fármaco.

[0090] Se puede esferonizar un agente esferonizante, junto con el ingrediente activo, para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una de las celulosas microcristalinas adecuadas es, por ejemplo, el material comercializado como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). Además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros hidrosolubles, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa de cadena corta, hidrosoluble, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico,

un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En dichos ejemplos, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material hidrófobo tal como (a) una cera, bien sola o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

5 Matrices por extrusión de masas fundidas

[0091] También se pueden preparar matrices de liberación sostenida por medio de técnicas de granulación de masas fundidas o extrusión de masas fundidas. Dichas formulaciones se describen en la solicitud de patente U.S. n.º de serie 08/334.209, presentada el 4 de noviembre de 1994, y en la solicitud de patente U.S. n.º de serie 08/833.948, presentada el 10 de abril de 1997. Generalmente, las técnicas de granulación de masas fundidas implican la fusión de un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación de un fármaco en polvo en el mismo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede que sea necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo fundido de cera. En la patente US n.º 4.861.598, cedida al cesionario de la presente invención, se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas a través de técnicas de granulación de masas fundidas.

[0092] El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera, insolubles en agua, mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha o dichas sustancias de tipo cera, insolubles en agua. Para conseguir una liberación constante, las sustancias individuales de tipo cera de la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en jugos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación. Sustancias útiles, de tipo cera, insolubles en agua, pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que sea menor que aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

[0093] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida puede contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado en la formulación deseada. Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpore multipartículas extruidas en fusión también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta aproximadamente el 50% en peso del material en partículas si así se desea.

[0094] En la publicación *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral.

[0095] La preparación de una matriz adecuada extruida en fusión puede incluir, por ejemplo, las etapas de mezclar el analgésico farmacológico (es decir, el fármaco) junto con por lo menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente como para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye para formar hebras. La masa extruida preferentemente se enfría y corta en multipartículas a través de cualesquiera medios conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. A continuación, las multipartículas se dividen en dosis unitarias. Preferentemente, la masa extruida tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas. Las multipartículas se pueden dividir en dosis unitarias colocándolas en una cápsula de gelatina, o se pueden comprimir en una forma de comprimido adecuada.

[0096] Un proceso opcional para preparar las extrusiones de masas fundidas incluye la introducción dosificada directa en una extrusora, de un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo, y un aglutinante opcional; el calentamiento de la mezcla homogénea; la extrusión de la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; el corte de las hebras en partículas que tienen un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

[0097] El diámetro de la apertura o acceso de salida de la extrusora también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, no es necesario que la parte de salida de la extrusora sea redonda; puede ser oblonga, rectangular, etcétera. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas usando una cortadora de hilo caliente, una guillotina, etcétera.

[0098] El sistema de multipartículas extruidas en fusión se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones "multipartícula(s) extruida(s) en fusión" y "sistema(s) de multipartículas extruidas en fusión" y "partículas

- extruidas en fusión” se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente en un intervalo de un tamaño y/o formas similares y que contengan uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo tal como se ha descrito en la presente memoria. En relación con esto, las multipartículas extruidas en fusión estarán comprendidas en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mm en cuanto a longitud y tendrán un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. Adicionalmente, debe entenderse que las multipartículas extruidas en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños. Alternativamente, la masa extruida simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de ninguna etapa de esferonización.
- 5
- 10 **[0099]** En un ejemplo, se preparan formas de dosificación oral de manera que incluyen una cantidad eficaz de multipartículas extruidas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de las multipartículas extruidas en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando sea ingerida y entre en contacto con la misma el jugo gástrico.
- 15 **[0100]** En otro ejemplo, una cantidad adecuada de la masa extruida de multipartículas se comprime para obtener un comprimido oral usando equipos convencionales de formación de comprimidos que usan técnicas normalizadas. Las técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).
- 20 **[0101]** Todavía en otro ejemplo, a la masa extruida se le puede dar la forma de comprimidos tal como se expone en la patente U.S. n.º 4.957.681 (Klimesch, et. al.), descrita de forma más detallada anteriormente.
- 25 **[0102]** Opcionalmente, los comprimidos o sistemas de multipartículas extruidas en fusión, de liberación sostenida, se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Preferentemente, dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo, entre otras cosas, de las propiedades físicas del compuesto analgésico farmacológico particular utilizado y de la velocidad de liberación deseada.
- 30 **[0103]** Las formas de dosificación unitarias, extruidas en fusión, pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruidas en fusión que contengan uno o más de los agentes terapéuticamente activos dados a conocer anteriormente, antes de la encapsulación. Además, las formas de dosificación unitaria también pueden incluir una cantidad de un agente terapéuticamente activo de liberación inmediata para obtener un efecto terapéutico rápido. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de las multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o basado en matriz). Las formas de dosificación unitarias también pueden contener una combinación de perlas de liberación controlada y multipartículas matriciales para conseguir un efecto deseado.
- 35 **[0104]** Preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención liberan lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas en fusión de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, el material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera.
- 45 **[0105]** En otro ejemplo, el material extruido en fusión se prepara sin la inclusión del agente terapéuticamente activo, el cual se adiciona posteriormente a la masa extruida. Típicamente, dichas formulaciones tendrán el agente terapéuticamente activo mezclado junto con el material matricial extruido, y a continuación se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una formulación de liberación lenta. Dichas formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación sea sensible a temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.
- 50 **[0106]** Los sustratos también se pueden preparar a través de una técnica de peletización con aglutinante fundido. En tales circunstancias, el fármaco activo en un estado finamente dividido se combina con un aglutinante (también en forma de partículas) y otros ingredientes inertes opcionales, y a continuación, la mezcla se peletiza, por ejemplo, mediante tratamiento mecánico de la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento para formar los pellets (gránulos, esferas). Después de esto, los pellets (gránulos, esferas) se pueden cribar para obtener pellets del tamaño requerido. El material aglutinante se encuentra preferentemente en forma de partículas y tiene un punto de fusión por encima de aproximadamente 40° C. Entre las sustancias aglutinantes adecuadas se incluyen, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y similares.
- 60

[0107] Las potencias propuestas de las formulaciones de metilfenidato de la invención pueden ser, por ejemplo, 10, 15, 20 y 30 mg. En formulaciones de multipartículas de metilfenidato MLR de la invención, los tamaños de cápsula y los pesos de relleno propuestos para dichas potencias de dosificación son los siguientes:

5

Potencia	Peso del relleno	Tamaño de la cápsula
10 mg	100 mg	4
15 mg	150 mg	3
20 mg	200 mg	2
30 mg	300 mg	1

[0108] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, en la formulación farmacológica se incluye una cantidad eficaz del fármaco en forma de liberación inmediata. La forma de liberación inmediata del fármaco se incluye en una cantidad que es eficaz para acortar el tiempo hasta la concentración máxima del fármaco en la sangre (por ejemplo, plasma), de tal manera que el tiempo hasta T_{max} se acorta hasta un tiempo, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 horas. Incluyendo una cantidad de fármaco de liberación inmediata en la formulación, el tiempo hasta el comienzo de la acción se reduce significativamente, y es el mismo o anterior que el correspondiente del tratamiento convencional IR de referencia (Ritalin IR).

10

[0109] En dichas realizaciones, sobre los substratos (por ejemplo, multipartículas o comprimidos) de la presente invención se puede aplicar como recubrimiento una cantidad eficaz del fármaco en forma de liberación inmediata. Por ejemplo, cuando la liberación extendida del fármaco desde la formulación sea debida a un recubrimiento de liberación controlada, la capa de liberación inmediata se puede aplicar como sobrerrecubrimiento por encima del recubrimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de substratos en donde el fármaco se incorpora en una matriz de liberación controlada. Cuando una pluralidad de los substratos de liberación sostenida que comprenden una dosis unitaria eficaz del fármaco (por ejemplo, sistemas de multipartículas que incluyen pellets, esferas, perlas y similares) se incorporan en una cápsula de gelatina dura, la parte de liberación inmediata de la dosis del fármaco se puede incorporar en la cápsula de gelatina mediante la inclusión de la cantidad suficiente de fármaco de liberación inmediata en forma de polvo o granulado dentro de la cápsula. Como alternativa, la propia cápsula de gelatina se puede recubrir con una capa de liberación inmediata del fármaco. Los expertos en la materia reconocerían todavía otras maneras alternativas de incorporar la parte de fármaco de liberación inmediata en la dosis unitaria. Se considera que dichas alternativas quedan cubiertas por las reivindicaciones adjuntas.

15

20

25

30

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

[0110] Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención.

Ejemplo 1 (comparativo) **Perlas de liberación inmediata de HCl de metilfenidato**

35

[0111]

TABLA 1

Ingredientes	%
Clorhidrato de metilfenidato	15,0
Perlas de azúcar 14/18	80,0
Opadry [®] claro YS-1-7006	5,0
Agua	cantidad suficiente
Total	100,0

40

1. Cargar un recubridor Wurster de Lecho Fluidificado Niro-Aeromatic Strea 1 con PG Nupareil[®] de malla 14/18 (esferas de azúcar NF).

2. Recubrir las perlas a 60°C pulverizando una solución de clorhidrato de metilfenidato (12% peso/peso) y Opadry claro (4% peso/peso) en agua.

3. Una vez que se completa el recubrimiento, permitir que las perlas se sequen a 60°C durante 2 ó 3 minutos.

45

4. Enfriar las perlas en un plato llano a temperatura ambiente.

5. Romper las masas aglomeradas si es que existiera alguna.

6. Tamizar las perlas a través de un tamiz de malla 10 Tyler (abertura de 1,77 mm) y a continuación a través de un tamiz de malla 20 Tyler (abertura de 850 micrómetros) para eliminar finos.

7. Aplicar un recubrimiento superior a las perlas pulverizando una solución de solución coloreada de Opadry claro (4% peso/peso) hasta obtener un aumento de peso teórico del 1% peso/peso.

50

Después de completar el sobrerrecubrimiento, seguidamente las perlas se introducen como relleno en cápsulas de gelatina dura a un peso de 20 mg.

Se realizó una prueba de la disolución sobre las cápsulas IR rellenas con perlas usando el Aparato 1 USP (método del cestillo) en 500 ml de jugo gástrico simulado sin enzima, 100 rpm a 37°C. Los resultados son los siguientes:

TABLA 2

Tiempo (minutos)	% HCl de Metilfenidato disuelto
10	92,7
20	95,7
30	97,7
45	98,5

5

Los resultados de la disolución tal como se exponen en la tabla anterior indican que el 98,5% del clorhidrato de metilfenidato se disolvió en 45 minutos.

10 **Ejemplo 2** (comparativo) **Perlas de liberación controlada (CR) de HCl de metilfenidato con recubrimiento de polímero acrílico**

[0112]

TABLA 3

Ingredientes	%
Perlas IR de metilfenidato	86,20
Eudragit® RS 30 D	8,63
Citrato de trietilo	1,72
Talco	3,45
Agua	cantidad suficiente
Total	100,00

15 El recubrimiento de liberación controlada se fabrica de la manera siguiente:

1. El Eudragit® RS 30 D se plastifica con citrato de trietilo y talco aproximadamente 30 minutos.
2. Una carga de las perlas IR se carga en un inserto Wurster de un Secador de Lecho Fluidificado Aeromatic con una boquilla de pulverización de 1 mm y las perlas se recubren hasta obtener un aumento de peso de ~8%.
3. Al completarse el recubrimiento, las perlas se curan durante 24 horas a entre 40 y 45°C.

20

A continuación las perlas se introducen como relleno en cápsulas de gelatina dura a un peso de 20 mg.

25 **[0113]** Se realizó una prueba de disolución sobre las cápsulas CR rellenas con perlas usando el siguiente Aparato USP (método del cestillo). Las cápsulas se colocaron en 500 ml de jugo gástrico simulado sin enzima, durante las primeras 2 horas a 100 rpm y 37°C y a continuación se colocaron en 500 ml de fluido intestinal simulado sin enzima durante el resto del periodo de prueba. Los resultados son los siguientes:

TABLA 4

Tiempo (horas)	HCl de metilfenidato disuelto
1	6,9
2	16,2
3	26,1
4	35,7
6	59,8
8	74,7
12	75,4
18	82,5
24	92,8

30

[0114] Los resultados de la disolución tal como se exponen en la tabla anterior indican que el 92,8% de clorhidrato de metilfenidato se disolvió en 24 horas.

35 **Ejemplos 3 y 4** (comparativos) **Dependencia de la velocidad de liberación del HCl de metilfenidato a partir de perlas de liberación controlada (CR) con respecto a la cantidad de recubrimiento de polímero acrílico**

[0115] Ajustando la cantidad aplicada de Eudragit® RS 30 D, se puede ajustar la velocidad de liberación. Este efecto se ilustra en los siguientes Ejemplos 3 y 4:

40

TABLA 5

Ingredientes	%	
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Perla IR de HCl de metilfenidato	91,2	94,0
Eudragit® RS 30 D	5,8	3,9
Citrato de trietilo	1,0	0,7
Talco	2,0	1,4
Agua	-	-
Total	100,0	100,0

[0116] El método de fabricación de las perlas de liberación controlada de los Ejemplos 3 y 4 es similar al método descrito para el Ejemplo 2, variando la proporción de perlas y de Eudragit® RS 30 D.

[0117] Las perlas curadas se introdujeron como relleno en cápsulas de gelatina dura a un peso de 20 mg.

Los resultados de la disolución, realizados bajo condiciones idénticas a las observadas para el Ejemplo 2, se muestran a continuación:

TABLA 6

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto	
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
1	18,7	49,5
2	35,1	73,3
3	49,0	81,5
4	60,6	85,2
6	75,7	90,4
8	77,3	90,7
12	82,1	92,8

[0118] Los resultados de la disolución tal como se exponen en la tabla anterior, indican que el 82,1% y el 92,8% respectivamente de clorhidrato de metilfenidato se disuelve en 12 horas. No obstante, la liberación de fármaco del Ejemplo 4 fue significativamente más rápida en los instantes de tiempo 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas.

Ejemplo 5 (comparativo) Perlas de liberación controlada (CR) con recubrimiento entérico (EC) – Perlas EC•CR

[0119]

TABLA 7

Ingredientes	%
Perlas CR de metilfenidato	83,2
Eudragit® L 30 D55	9,9
Citrato de trietilo	2,0
Talco	4,9
Agua	Cantidad suficiente
Total	100,0

A continuación se describe el procedimiento de recubrimiento entérico:

1. El Eudragit® L 30 D 55 se plastifica con citrato de trietilo y talco aproximadamente 30 minutos.
2. Una carga de las perlas CR de metilfenidato se carga en un inserto Wurster de un Secador de Lecho Fluidificado Aeromatic con una boquilla de pulverización de 1 mm y las perlas se recubren hasta un aumento de peso de ~9%.
3. Al completarse el recubrimiento, las perlas se curan durante 18 horas a 40°C.
4. A continuación las perlas curadas se tamizan a través de unos tamices de malla 10 Tyler (abertura de 1,7 mm) y de malla 20 Tyler (abertura de 850 micrómetros) para eliminar todos los finos.

A continuación las perlas se introducen como relleno en cápsulas de gelatina dura a un peso de 20 mg.

[0120] Se realizó la prueba de disolución sobre las cápsulas con relleno de perlas CR usando el Aparato 1 USP (método del cestillo) en 500 ml a 100 rpm y 37°C usando SGF sin enzima durante las primeras 2 horas y SIF sin enzima durante el resto del periodo de prueba. Los resultados se muestran a continuación:

TABLA 8

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	0,4	1,0	2,0
2	2,2	5,4	7,4
3	18,8	27,8	61,3
4	36,7	48,3	87,0
6	59,5	75,5	98,8
8	76,9	90,1	100,0
12	82,3	99,6	-

[0121] Los resultados de la disolución tal como se han expuesto en la tabla anterior indican que en el jugo gástrico se disuelve muy poco fármaco después del recubrimiento entérico y que el perfil de disolución de las perlas CR se ha modificado.

5

Ejemplo 6 FORMULACIONES PARA ENSAYOS CLÍNICOS

[0122] Los siguientes Ejemplos 6A, 6B y 6C exponen las formulaciones desarrolladas y sometidas a prueba en estudios clínicos.

10

Ejemplo 6A: (Perlas IR•EC•CR) Recubrimiento de liberación inmediata (IR) de perlas de metilfenidato de liberación controlada con recubrimiento entérico (EC•CR)

[0123] La formulación (Perlas IR•EC•CR), a la que en lo sucesivo se hace referencia como Formulación 1, es una cápsula que contiene perlas de liberación multicapa que tienen componentes tanto de liberación inmediata como de liberación controlada. Está constituida por una perla de liberación controlada que tiene un recubrimiento entérico para retardar la disolución hasta después del vaciado gástrico. La perla de liberación controlada con recubrimiento entérico tiene un recubrimiento superior de liberación inmediata para proporcionar una velocidad inicial de absorción igual a o mayor que las perlas de liberación inmediata IR de Ritalin®. El componente de liberación inmediata representa el 40% de la dosis total por perla y el componente de liberación controlada representa el 60%.

15

20

TABLA 9

Ingredientes	%
Perlas de HCl de Metilfenidato de Liberación Controlada con recubrimiento Entérico	91,4
Clorhidrato de metilfenidato USP	6,5
Opadry [®] claro YS-1-7006	2,1
Agua	Cantidad suficiente
Total	100,0

[0124] A continuación se describe la aplicación de un recubrimiento de liberación inmediata por encima de las perlas CR con Recubrimiento Entérico:

25

1. Disolver HCl de metilfenidato USP y Opadry en agua con movimiento de agitación.
2. Cargar perlas EC•CR en un inserto Wurster de un Secador de Lecho Fluidificado Aeromatic.
3. Pulverizar las perlas con la solución de recubrimiento usando una boquilla de pulverización de 1 mm a una temperatura no mayor de 50°C.
4. Una vez que se ha completado el recubrimiento, enfriar las perlas a temperatura ambiente y pasarlas a través de tamices Tyler de malla 10 y 12 para eliminar finos.

30

[0125] A continuación las perlas se introdujeron como relleno en una cápsula de gelatina dura a un peso de 20 mg.

35

[0126] Se realizó la prueba de disolución sobre las cápsulas rellenas con perlas de la Formulación 1 usando el Aparato 1 USP (método del cestillo) a 100 rpm, 500 ml a 37°C – jugo gástrico simulado sin enzima la 1ª y la 2ª horas; de la 3ª hora en adelante fluido intestinal simulado sin enzima.

40

[0127] Los resultados son los siguientes:

TABLA 10

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto
5 minutos	37,0
10 minutos	38,0
15 minutos	39,0
30 minutos	40,0
60 minutos	40,0

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto
2	40,1
3	51,4
4	61,0
6	75,6
8	87,0
12	87,5

Los resultados de la disolución tal como se exponen en la tabla anterior indican un comienzo rápido sobre la disolución, seguido por una acción prolongada.

5 **Ejemplo 6B: (Mezcla de IR + EC•CR) Combinación de perlas de metilfenidato de liberación inmediata (IR) y perlas de metilfenidato de liberación controlada con recubrimiento entérico (EC•CR)**

10 **[0128]** Las perlas de liberación controlada con recubrimiento entérico (EC•CR) descritas en el Ejemplo 5 se pueden mezclar con las perlas de liberación inmediata (IR) descritas en el Ejemplo 1 en proporciones variables, y se pueden colocar en cápsulas para obtener la forma de dosificación mezclada final, (Mezcla de IR + EC•CR), a la que en lo sucesivo se hace referencia como Formulación 2. La Formulación 2 se diseñó para proporcionar una velocidad de absorción de la parte de liberación controlada más rápida que la Formulación 1. El componente de liberación inmediata representa el 35% de la dosis total por cápsula y el componente de liberación controlada representa el 65%.

15 **[0129]** Se realizó la prueba de disolución y los resultados comparativos se muestran en la siguiente Tabla 11.

Ejemplo 6C: (Perlas IR•CR) Recubrimiento de liberación inmediata (IR) de perlas de metilfenidato de liberación controlada (CR)

20 **[0130]** La formulación de las perlas IR•CR, a la que en lo sucesivo se hace referencia como Formulación 3, es una cápsula que contiene perlas individuales constituidas por un recubrimiento superior de liberación inmediata y un núcleo de liberación controlada, y está diseñada para proporcionar una velocidad intermedia de absorción de la parte de liberación controlada entre la correspondiente de las formulaciones de liberación controlada de las Formulaciones 1 y 2. El componente de liberación inmediata representa el 30% de la dosis total por perla y el componente de liberación controlada representa el 70%.

[0131] El recubrimiento superior de liberación inmediata se aplica a perlas CR tal como se describe en el Ejemplo 6A para la Formulación 1.

30 **[0132]** En la siguiente Tabla 11 se muestran los perfiles de disolución de las Formulaciones 1 a 3 y el Ritalin® SR, usado como comparador. Las horas 1 y 2 se producen en 500 ml de fluido gástrico simulado. El fluido intestinal simulado (500 ml) se usa a partir de la tercera hora en adelante. Los resultados de la prueba de disolución confirmaron el perfil de disolución in vitro anticipado.

35 **Tabla 11. Disolución Comparativa de Formulaciones**

Tiempo (horas)	Ritalin SR	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
10 min	21,4	38,0	32,0	28,6
30 min	31,4	40,0	36,7	34,0
1	45,7	40,0	38,2	40,5
2	62,3	40,1	40,4	57,6
3	75,8	51,4	68,1	70,6
4	79,5	61,0	86,4	79,5
6	88,0	75,6	95,4	89,6
8	90,7	87,0	96,2	92,7
12	91,3	87,5	97,0	93,1

Ejemplo 7 Comparación según cuatro factores de la formulación 1 monodosis (con alimentación y en ayuno) con dos dosis de Ritalin IR (con alimentación y en ayuno)

40 **[0133]** Se investigó la biodisponibilidad de cápsulas MLR de Metilfenidato en un estudio ciego de cuatro factores que comparó la formulación de dosificación única de 20 mg de la Formulación 1 en condiciones de alimentación y en ayuno con dos dosis (separadas por 4 horas) de Ritalin® IR.

45 **[0134]** A voluntarios varones sanos se les administró una dosis única de la Formulación 1 de 20 mg o dos dosis de 10 mg de metilfenidato de liberación inmediata administradas con una separación de cuatro horas en condiciones tanto de alimentación como en ayuno (n=12). Las condiciones "de alimentación" indican que la formulación de prueba se administró a los sujetos después de que hubieran ingerido un desayuno rico en grasas. Después de un ayuno nocturno

de por lo menos 10,0 horas, a cada uno de los sujetos varones normales, sanos, no fumadores, se le administraron los siguientes tratamientos según el esquema de aleatorización de 4 tratamientos de diseño Williams.

Tratamiento 1: Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 1, por la mañana en condiciones de ayuno.

Tratamiento 2: Producto de Referencia: comprimido de 10 mg, de liberación inmediata de metilfenidato, Ritalin® (Novartis), por la mañana y 4 horas más tarde, en condiciones de ayuno.

Tratamiento 3: Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 1, administrada 5 minutos después de un desayuno rico en grasas.

Tratamiento 4: Producto de Referencia: comprimido de 10 mg, de liberación inmediata de metilfenidato, Ritalin® (Novartis), por la mañana y 4 horas más tarde, administrado 5 minutos después de un desayuno rico en grasas.

[0135] Entre los periodos de estudio se produjo un periodo de lavado de siete días. Durante cada periodo de estudio, de cada sujeto se tomaron muestras de sangre (1 x 5 ml cada uno) en un espacio de una hora antes de la dosificación y a 0,250; 0,500; 0,750; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 3,50; 4,00; 4,50; 5,00; 6,00; 7,00; 8,00; 10,0; 12,0; 16,0; 24,0 horas postdosis para la Formulación 1, y en predosis, 0,250; 0,500; 0,750; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 3,50; 4,00; 4,50; 5,00; 6,00; 7,00; 8,00; 10,0; 12,0; 16,0; 24,0 horas postdosis para el Ritalin® IR. De cada muestra de sangre se recogió plasma y el mismo se almacenó en un congelador a -20°C hasta que se analizó en relación con la concentración plasmática de metilfenidato. El análisis de las concentraciones plasmáticas de metilfenidato se realizó usando cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS).

[0136] En las Tablas 12 y 13, para condiciones de ayuno y de alimentación respectivamente, se muestran, en función del tiempo, las concentraciones plasmáticas medias, las desviaciones estándar y los coeficientes de variación.

[0137] Estos datos se presentan gráficamente en las Figuras 1 a 4. La Figura 1 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para la Formulación 1 y el Ritalin® en condiciones de ayuno. La Figura 2 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para la Formulación 1 y el Ritalin® en condiciones de alimentación. La Figura 3 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para la Formulación 1 en condiciones de alimentación y de ayuno. La Figura 4 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para el Ritalin® en condiciones de alimentación y de ayuno.

Tabla 12. Concentraciones plasmáticas medias (pg/ml) de metilfenidato: formulación 1 y Ritalin® IR (en ayuno)

Tiempo de la muestra (h)	Formulación 1			Ritalin		
	Concentración	SD(±)	CV(%)	Concentración	SD(±)	CV(%)
0,000	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,250	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,500	817,53	801,84	98,08	883,96	686,65	77,68
0,750	2268,79	1128,12	49,72	2485,74	828,38	33,33
1,00	3108,79	756,66	24,34	3468,74	1172,28	33,8
1,50	3597,88	740,36	20,58	4388,04	998,86	22,76
2,00	3675,60	1315,29	35,78	4289,39	1144,40	26,68
2,50	3469,81	882,62	25,44	4121,37	1014,57	24,62
3,00	3573,56	1031,61	28,87	3528,56	863,25	24,46
3,50	3637,01	1008,73	27,74	3020,93	716,36	23,71
4,00	3604,03	1071,59	29,73	2747,91	698,95	25,44
4,50	3494,44	1069,13	30,60	2958,49	799,89	27,04
5,00	3446,41	1069,50	31,03	4394,22	603,40	36,49
5,50	-	-	-	5525,84	1766,58	31,97
6,00	3421,13	1166,25	34,09	5927,06	1955,99	33,00
6,50	-	-	-	5528,41	1758,49	31,81
7,00	3422,32	958,42	28,00	4860,45	1482,24	30,30
8,00	3338,59	724,49	21,70	3795,34	1500,79	39,54
10,0	2858,42	612,21	21,42	2223,48	926,11	41,65
12,0	2073,97	536,08	25,85	1334,71	523,37	39,21
16,0	1180,67	502,11	42,53	455,86	287,79	63,13
24,0	275,87	201,51	73,04	55,10	99,99	181,46

Tabla 13. Concentraciones plasmáticas medias (pg/ml) de metilfenidato: formulación 1 y Ritalin® IR (con alimentación)

Tiempo de la muestra (h)	Formulación 1			Ritalin		
	Concentración	SD(±)	CV(%)	Concentración	SD(±)	CV(%)
0,000	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,250	0,00	0,00	-	53,12	133,84	251,95
0,500	291,66	271,58	93,11	1256,61	1602,66	127,54

Tiempo de la muestra (h)	Formulación 1			Ritalin		
	Concentración	SD(±)	CV(%)	Concentración	SD(±)	CV(%)
0,750	910,22	653,80	71,83	2984,60	3406,53	114,14
1,00	1580,66	983,13	62,20	3400,39	2301,87	67,69
1,50	2760,68	797,24	28,88	5205,16	1882,17	36,16
2,00	3098,73	874,49	28,22	5146,55	1617,43	31,43
2,50	3655,68	982,31	26,87	5157,11	1227,99	23,81
3,00	3625,88	797,35	22,00	4546,61	932,94	20,52
3,50	3717,71	951,58	25,60	4184,34	1080,71	25,83
4,00	3650,63	875,97	23,99	3652,57	1023,22	28,01
4,50	3627,41	835,40	23,03	3811,27	1103,83	28,96
5,00	3430,14	783,72	22,85	5158,45	1714,53	33,24
5,50	-	-	-	5982,98	1618,65	27,05
6,00	3418,03	937,07	27,42	6228,81	1591,64	25,55
6,50	-	-	-	6054,32	1919,95	31,71
7,00	4218,94	775,86	18,39	5538,57	1741,02	31,43
8,00	4679,67	1126,52	24,07	4350,90	1611,95	37,05
10,0	3953,58	1045,56	27,10	2577,66	896,59	34,78
12,0	2610,98	902,53	34,57	1521,52	611,54	40,19
16,0	1372,86	737,71	53,74	577,90	334,26	57,84
24,0	334,79	306,63	91,59	94,23	144,99	153,86

Resultados experimentales

5 **[0138]** Se calcularon parámetros farmacocinéticos basándose en los datos del estudio de cuatro factores. Se calcularon AUC_{0-t} (pg•h/ml), AUC_{0-inf} (pg•h/ml), $AUC_{t/inf}$ (%), C_{max} (pg/ml), T_{max} (horas), $T_{1/2\ el}$ (horas), K_{el} (hora⁻¹), TLIN (horas) y LQCT (horas) tal como se describe a continuación.

10 **[0139]** A efectos de la presente invención, los siguientes términos están destinados a tener los siguientes significados:

Análisis de datos farmacocinéticos y análisis estadístico

[0140]

- 15 **AUC_{0-t}** Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración diferente a cero (esto se corresponde con el área bajo la curva de concentración-tiempo, durante el intervalo de dosificación de la formulación de prueba para formulaciones tanto de liberación controlada como de liberación inmediata)
- 20 **AUC_{0-inf}** Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta infinito.
- I.C.** Intervalo de confianza
- CV** Coeficiente de variación
- C_{max}** Concentración observada máxima
- K_{el}** Constante de velocidad de eliminación
- 25 **LQCT** El último tiempo de concentración cuantificable
- SD** Desviación estándar
- TLIN** El instante de tiempo en el que comienza la eliminación logarítmico-lineal
- T_{1/2el}** Tiempo para la C_{max} observada
- Tiempo de muestreo** Tiempo postdosis de la recogida de plasma basándose en parámetros a estudiar
- Tiempo planificado** El tiempo predeterminado (de reloj) en el que se deben tomar las muestras
- 30 **Tiempo real** El tiempo exacto (de reloj) en el que se tomó la muestra

[0141] Las desviaciones de tiempo durante el muestreo para fármacos con una $T_{max} \leq 4$ horas se trataron de la manera siguiente:

35 entre 0 y 6 horas postdosis, el tiempo de muestreo se usó en el análisis estadístico si el retardo entre el tiempo real y el planificado de recogida de sangre era < 10%. Por encima de 6 horas postdosis, el tiempo de muestreo se usó en el análisis estadístico si el retardo entre el tiempo real y el planificado de recogida de plasma era < 15%. Cuando se usaron tiempos de muestreo en los casos de criterios de aceptación descritos anteriormente, se usaron los elementos de muestreo corregidos cuando se realizaron cálculos de parámetros farmacocinéticos. Los tiempos de muestreo están presentes en las tablas de concentración y los gráficos del informe estadístico.

[0142] Se calcularon la media, la desviación estándar (SD), y el coeficiente de variación (CV) para concentraciones plasmáticas de metilfenidato para cada tiempo de muestreo y tratamiento. Asimismo, se calcularon la media, la SD, y el

CV para los AUC_{0-t} (pg•h/ml), AUC_{0-inf} (pg•h/ml), C_{max} (pg/ml), T_{max} (horas), $T_{1/2\text{ el}}$ (horas), K_{el} (hora⁻¹), TLIN (horas) y LQCT (horas). A continuación se explica el cálculo de estos parámetros farmacocinéticos.

Áreas bajo las curvas de concentración-tiempo

[0143] El AUC_{0-t} se calculó usando la regla trapezoidal lineal.

[0144] Se obtuvo el AUC_{0-t} en el que t es el tiempo (t) de la última concentración (C_t) medible (diferente de cero) para cada tratamiento.

[0145] El AUC_{0-inf} se calculó como:

$$AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K_{el}}$$

En la que C_t = la última concentración diferente de cero para ese tratamiento, AUC_{0-t} = el AUC desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración diferente de cero para ese tratamiento y K_{el} = la constante de velocidad de eliminación.

Concentración observada máxima y tiempo de la concentración pico observada

[0146] Se determinaron la concentración observada máxima, C_{max} , y el tiempo observado para alcanzar la concentración pico, T_{max} , para cada sujeto y para cada tratamiento.

Semivida y constante de velocidad de eliminación

[0147] Para calcular la constante de velocidad de eliminación (K_{el}), se llevaron a cabo análisis de regresión lineal sobre el logaritmo natural (Ln) de valores de concentración plasmática (y) con respecto al tiempo (x). Se realizaron cálculos entre un instante de tiempo en el que se produjeron los inicios de la fase de eliminación logarítmico-lineal (LQCT). La K_{el} se tomó como la pendiente multiplicada por (-1) y la semivida aparente ($T_{1/2\text{ el}}$) como $0,693/K_{el}$.

TLIN y LQCT

[0148] Para cada sujeto y para cada tratamiento se determinaron TLIN, el instante de tiempo en el que comienza la eliminación logarítmico-lineal, y LQCT, el tiempo de la última concentración cuantificable.

Porcentaje de fármaco absorbido

[0149] Se calculó el porcentaje de fármaco absorbido en cada tiempo de muestreo (t) a través del método de Wagner-Nelson modificado, implementado en el software Kinética, versión 2.0.1 según la siguiente fórmula:

$$\frac{C_t + (K_{el} \times AUC_{0-t})}{(K_{el} \times AUC_{0-inf})} \times 100$$

[0150] Todos los ANOVA se realizaron con el procedimiento de Modelos Lineales Generales (GLM) SAS. Para todos los análisis, los efectos se consideraron estadísticamente significativos si la probabilidad asociada a "F" era menor que 0,050. Basándose en las comparaciones por pares de los datos de AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y C_{max} transformados por Ln, se determinaron las relaciones relativas de las medias geométricas, calculadas según la formulación " $e^{(X-Y)}$ x 100", así como los intervalos de confianza geométricos del 90%.

Resultados

[0151] La concentración plasmática de metilfenidato sin variaciones después de la administración de la formulación de liberación controlada Formulación 1 alcanzó la concentración máxima (C_{max}) a una media de 3,27 horas en condiciones de ayuno y 7,29 horas en condiciones de alimentación, reflejando un perfil de absorción bifásica. La concentración plasmática de metilfenidato sin variaciones después de la administración de dos dosis de la formulación de liberación inmediata (Ritalin® IR) alcanzó la concentración máxima (C_{max}) a 5,96 horas en condiciones de ayuno y 3,54 horas en condiciones de alimentación. Cuando la determinación de C_{max} se limitó a la primera dosis de metilfenidato de liberación inmediata, la T_{max} fue de 1,71 horas en condiciones de ayuno y 1,63 horas en condiciones de alimentación.

[0152] En las siguientes Tablas 14 y 15 se resumen los parámetros farmacocinéticos completos de la Formulación 1 de 20 mg de metilfenidato de liberación controlada y los 10mg de metilfenidato de liberación inmediata (Ritalin® IR) en condiciones de alimentación y de ayuno.

5

Tabla 14. Parámetros Farmacocinéticos para la Formulación 1

Parámetros	Formulación 1 (en ayuno) Media ± SD	CV (%)	Formulación 1 (con alimentación) Media ± SD	CV (%)
AUC _{0-t} (pg.h/ml)	48493,80 ± 13430,27	27,69	54686,38 ± 15118,66	27,65
AUC _{0-inf} (pg.h/ml)	51213,86 ± 13260,14	26,59	57931,47 ± 16762,54	28,94
C _{max} (pg/ml)	4410,25 ± 1188,68	26,95	4879,37 ± 1027,85	21,07
T _{max} (h)	3,27 ± 2,54	77,64	7,29 ± 1,29	17,65
K _{el} (h ⁻¹)	0,1672 ± 0,0339	20,25	0,1812 ± 0,0392	21,65
T _{1/2 el} (h)	4,32 ± 0,96	22,18	4,06 ± 1,25	30,91

Tabla 15. Parámetros Farmacocinéticos para Ritalin® IR

Parámetros	RITALIN® (en ayuno) Media ± SD	CV (%)	RITALIN® (con alimentación) Media ± SD	CV (%)
AUC _{0-t} (pg.h/ml)	44644,22 ± 13806,82	30,93	52781,49 ± 15194,94	28,79
AUC _{0-inf} (pg.h/ml)	46466,23 ± 14012,73	30,16	54783,17 ± 15311,08	27,95
C _{max} (pg/ml)	6536,04 ± 1669,29	25,54	7571,74 ± 1534,58	20,27
T _{max} (h)	5,96 ± 0,54	9,09	3,54 ± 2,42	68,43
K _{el} (h ⁻¹)	0,2481 ± 0,0550	22,17	0,2449 ± 0,0719	29,37
T _{1/2 el} (h)	2,93 ± 0,71	24,10	3,08 ± 0,96	31,26

[0153] Los resultados del ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de AUC_{0-t} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, el AUC_{0-t} del tratamiento 1 fue significativamente diferente con respecto al AUC_{0-t} de los tratamientos 2 y 3. No obstante el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 4 para este parámetro. En la siguiente Tabla 16 se resumen los análisis estadísticos realizados sobre los datos:

15

TABLA 16

AUC _{0-t} (pg.h/ml)	TRT 1 con respecto al TRT 2	TRT 3 con respecto al TRT 4	TRT 1 con respecto al TRT 3
Relación	109,90%	104,08%	88,65%
I.C. Geométrico del 90%	102,59% a 117,74%	97,15% a 111,50%	82,75% a 94,97%

[0154] Los resultados del ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de AUC_{0-inf} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, el AUC_{0-inf} del tratamiento 1 fue significativamente diferente con respecto al AUC_{0-inf} de los tratamientos 2 y 3. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 4 para este parámetro. Los análisis estadísticos realizados sobre los datos se resumen en la siguiente Tabla 17:

25

TABLA 17

AUC _{0-inf} (pg.h/ml)	TRT 1 con respecto al TRT 2	TRT 3 con respecto al TRT 4	TRT 1 con respecto al TRT 3
Relación	111,65%	105,86%	88,85%
I.C. Geométrico del 90%	104,09% a 119,95%	98,70% a 113,55%	82,84% a 95,30%

[0155] Los resultados del ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de C_{max} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, la C_{max} del tratamiento 1 no fue significativamente diferente con respecto a la C_{max} del tratamiento 3. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas para la C_{max} cuando se compararon los tratamientos 1 y 2 y los tratamientos 3 y 4. Los análisis estadísticos realizados sobre los datos se resumen en la siguiente Tabla 18:

30

TABLA 18

C _{max} (pg/ml)	TRT 1 con respecto al TRT2	TRT 3 con respecto al TRT 4	TRT 1 con respecto al TRT 3
Relación	67,48%	64,38%	89,37%
I.C. Geométrico del 90%	60,28% a 75,54%	57,51% a 72,07%	79,83% a 100,04%

5 [0156] El ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de T_{max} detectaron una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2, los tratamientos 3 y 4, y los tratamientos 1 y 3 para este parámetro.

10 [0157] El ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de $T_{1/2\text{el}}$ detectaron una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 3 para $T_{1/2\text{el}}$. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2 y los tratamientos 3 y 4 para este parámetro.

15 [0158] Los resultados del ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de K_{el} muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2 y los tratamientos 3 y 4, aunque no para los tratamientos 1 y 3.

Resumen y análisis

20 [0159] En la siguiente Tabla 19 se resumen las relaciones de AUC y C_{max} de la Formulación 1 de 20 mg de metilfenidato de liberación controlada en condiciones de alimentación y de ayuno. En la siguiente Tabla 20 se resume una comparación de las relaciones de AUC y C_{max} para 10 mg de metilfenidato de liberación inmediata (Ritalin® IR) y la Formulación 1 en condiciones de ayuno. La Tabla 21 muestra las relaciones comparativas para 10 mg de metilfenidato de liberación inmediata (Ritalin® IR) y la Formulación 1 en condiciones de alimentación.

Tratamiento 1 (Formulación 1, en ayuno) con respecto al Tratamiento 3 (Formulación 1, con alimentación)

25 [0160] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para el AUC_{0-t} , el AUC_{0-inf} y la C_{max} , transformados por \ln , y el T_{max} , la K_{el} , y el $T_{1/2\text{el}}$ no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 3 para el AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} transformados por \ln y el T_{max} no transformado. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para la C_{max} transformada por \ln y la K_{el} y el $T_{1/2\text{el}}$ no transformados. Se observó que todas las relaciones de las formulaciones, así como los intervalos de confianza geométricos del 90% del AUC_{0-t} , el AUC_{0-inf} y la C_{max} medias relativas del producto de prueba (Formulación 1, en ayuno) con respecto al producto de referencia (Formulación 1, con alimentación) estaban comprendidos entre el 80 y el 125%. Esto se resume en la siguiente Tabla 19:

Tabla 19. Formulación 1 (con alimentación) con respecto a Formulación 1 (en ayuno)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
Relación¹	112,80%	112,54%	111,90%
I.C. Geométrico del 90%²	105,29% a 120,84%	104,93% a 120,71%	99,96% a 125,27%

¹Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{[\ln(\text{Formulación 1 (con alimentación)}) - \ln(\text{Formulación 1 (en ayuno)})]} \times 100$
²Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por \ln

Tratamiento 1 (Formulación 1, en ayuno) con respecto al Tratamiento 2 (Ritalin®, en ayuno)

30 [0161] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para el AUC_{0-t} , el AUC_{0-inf} y la C_{max} , transformados por \ln , y el T_{max} , la K_{el} , y el $T_{1/2\text{el}}$ no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2 para todos los parámetros. Con la excepción de C_{max} , se observó que todas las relaciones de las formulaciones así como los intervalos de confianza geométricos del 90% del AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} medias relativas del producto de prueba (Formulación 1) con respecto al producto de referencia (Ritalin) estaban comprendidos entre el 80 y el 125%. Esto se resume en la siguiente Tabla 20:

TABLA 20. Formulación 1 (en ayuno) con respecto al Ritalin® (en ayuno)

	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
Relación¹	109,90%	111,65%	67,48%
I.C. Geométrico del 90%²	102,59% a 117,74%	104,09% a 119,75%	60,28% a 75,54%

¹Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{[\ln(\text{Formulación 1 (ayuno)}) - \ln(\text{Ritalin IR (ayuno)})]} \times 100$
²Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por \log

Tratamiento 3 (Formulación 1, con alimentación) con respecto al Tratamiento 4 (Ritalin®, con alimentación)

[0162] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para el AUC_{0-t}, el AUC_{0-inf} y la C_{max}, transformados por ln, y el T_{max}, la K_{el}, y el T_{1/2el} no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 4 para todos los parámetros con la excepción del AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} transformados por ln. Con la excepción del C_{max}, se observó que todas las relaciones de las formulaciones así como los intervalos de confianza geométricos del 90% de las AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} medias relativas del producto de prueba (Formulación 1) con respecto al producto de referencia (Ritalin) estaban comprendidos entre el 80% y el 125%. Esto se resume en la siguiente Tabla 21:

TABLA 21. Formulación 1 (con alimentación) con respecto al Ritalin® IR (con alimentación)

	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}	C _{max}
Relación¹	104,08%	105,86%	64,38%
I.C. Geométrico del 90%²	97,15% a 111,50%	98,70% a 113,55%	57,51% a 72,07%

¹Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{\frac{\ln(\text{Formulación 1 (con alimentación)}) - \ln(\text{Ritalin IR (con alimentación)})}{2}} \times 100$
²Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por log

Conclusiones

[0163] La revisión de las curvas de tiempo individuales del MPH en plasma indica lo siguiente:

Las concentraciones plasmáticas de MPH a las 12 horas eran mayores en la Formulación 1 que en el Ritalin IR en todos los sujetos, en condiciones tanto de alimentación como de ayuno.

[0164] Se puso de manifiesto un perfil bifásico en condiciones de ayuno en 7-10/12 sujetos y en 8-10/12 en condiciones de alimentación. La curva media que muestra una meseta estable en condiciones de ayuno no es por lo tanto totalmente representativa de los perfiles individuales. Por esta razón el recubrimiento entérico dio origen a un perfil bifásico en algunos sujetos incluso en condiciones de ayuno.

[0165] En condiciones de ayuno la velocidad aparente de aumento del MPH en plasma fue equivalente a, o más rápida que, la correspondiente del Ritalin IR en 8/12 sujetos en condiciones de ayuno y 4-5/12 sujetos en condiciones de alimentación. Las curvas medias que demuestran una velocidad equivalente de aumento en condiciones de ayuno y un aumento más lento en condiciones de alimentación reflejaron por lo tanto de forma considerable los perfiles individuales.

[0166] La biodisponibilidad de la Formulación 1 con respecto al Ritalin IR fue aceptable en condiciones tanto de alimentación como de ayuno (AUC_{inf} Relativa 106% y 112%). Se produjo un aumento del AUC tanto de la Formulación 1 como del Ritalin cuando los mismos se proporcionaron con alimentos (13,1% y 17,9% respectivamente).

[0167] La Formulación 1 tenía un perfil de tiempo de concentración plasmática media del MPH más prolongado que las dos dosis de Ritalin IR. Una comparación del estudio cruzado indica que la Formulación 1 tiene también un perfil más prolongado que el Ritalin SR.

[0168] En condiciones de ayuno la Formulación 1 tenía una velocidad inicial media de aumento del MPH en plasma que es similar al Ritalin IR y una meseta relativamente plana hasta 8 horas postdosis.

[0169] En condiciones de alimentación, el aumento inicial del MPH en plasma de la Formulación 1 fue más lento que en condiciones de ayuno y la meseta mostró un perfil bifásico. Esto era consistente con las predicciones de que el recubrimiento entérico retardaría la liberación del componente de liberación controlada y de que este retardo sería mayor en condiciones de alimentación (permitiendo que, debido al componente IR, el pico de concentración plasmática inicial cayera antes del inicio de la liberación del componente de liberación controlada).

[0170] La formulación 1 da como resultado tanto una velocidad inicial rápida de aumento de la concentración plasmática de metilfenidato como una duración prolongada. La transformación de un perfil de meseta prolongada en condiciones de ayuno a un perfil bifásico en condiciones de alimentación, se produce tal como se predijo. Por esta razón la Formulación 1 tiene el potencial de cumplir los objetivos duales de un comienzo rápido y una duración prolongada que se consideran características deseables de una formulación de metilfenidato de liberación controlada para el tratamiento de ADD/ADHD.

[0171] Un estudio piloto inicial de la biodisponibilidad completado en voluntarios sanos adultos ha confirmado que una única dosis de 20 mg de esta formulación tiene un grado equivalente de absorción a dos dosis de metilfenidato de liberación inmediata (10 mg) administradas con un intervalo de 4 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas con la formulación de liberación controlada son similares a las correspondientes obtenidas con la primera dosis de metilfenidato de liberación inmediata y a partir de aproximadamente 10 horas postdosis, son mayores que las correspondientes que se producen tras la segunda dosis de metilfenidato de liberación inmediata.

5 [0172] Los resultados indican el potencial de que una única dosis matutina de esta formulación produzca efectos clínicos que sean por lo menos equivalentes a los correspondientes de dos dosis de metilfenidato de liberación inmediata administradas en el desayuno y a la hora de la comida, con una duración de acción que puede reducir la necesidad de una tercera dosis de metilfenidato de liberación inmediata más tarde durante el día.

Ejemplo 8 Comparación de cinco factores de la formulación 2 monodosis (con alimentación y en ayuno), la formulación 3 monodosis (con alimentación y en ayuno) y el Ritalin SR monodosis (en ayuno)

10 [0173] Se llevó a cabo un estudio ciego de cinco factores que comparó una dosis única de la Formulación 2, 20 mg, tanto con alimentación como en ayuno, una dosis única de la Formulación 3, 20 mg, tanto con alimentación como en ayuno, y una dosis única de 20 mg de Ritalin SR en ayuno. Según la bibliografía publicada y comentarios anecdóticos de médicos, el Ritalin SR se usa en menos del 20% de pacientes tratados con metilfenidato.

15 [0174] A doce voluntarios varones sanos se les administró una dosis única o bien de la Formulación 2 ó bien de la Formulación 3 de 20 mg con un intervalo de cuatro horas en condiciones tanto de alimentación como de ayuno (n=12), o bien metilfenidato de 20 mg de liberación lenta (Ritalin SR) en condiciones de ayuno. Condiciones “de alimentación” indican que la formulación de prueba se administró a los sujetos después de que hubieran comido un desayuno rico en grasas. Después de un ayuno nocturno de por lo menos 10,0 horas, a cada uno de los sujetos varones, normales, sanos, no fumadores, se le administró los siguientes tratamientos según un esquema de aleatorización de cinco
20 tratamientos de diseño Williams.

Tratamiento 1: Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 2, por la mañana en condiciones de ayuno.

25 *Tratamiento 2:* Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 2, por la mañana, en condiciones de alimentación.

Tratamiento 3: Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 3, en condiciones de ayuno.

30 *Tratamiento 4:* Producto de Prueba: cápsula de 20 mg, de liberación controlada de metilfenidato, de la Formulación 3, en condiciones de alimentación.

Tratamiento 5: Producto de Referencia: Ritalin SR (Novartis) en comprimido de 20 mg de liberación lenta de metilfenidato en condiciones de ayuno.

35 [0175] Entre los periodos de estudio se produjo un periodo de lavado de siete días. Durante cada periodo de estudio, de cada sujeto se tomaron muestras de sangre (1 x 5 ml cada uno) en el espacio de una hora antes de la dosificación y a 0,250; 0,500; 0,750; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 3,50; 4,00; 4,50; 5,00; 6,00; 7,00; 8,00; 10,0; 12,0; 16,0; 24,0 horas postdosis. De cada muestra de sangre se recogió plasma y el mismo se almacenó en un congelador a -20°C hasta que se analizó en relación con la concentración de metilfenidato plasmática.

40 [0176] Los datos se presentan gráficamente en las Figuras 5 a 8. La Figura 5 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para la Formulación 2 en condiciones de ayuno y de alimentación y el Ritalin® en condiciones de ayuno. La Figura 6 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para la Formulación 3 en condiciones de ayuno y de alimentación y el Ritalin® en condiciones de ayuno. La Figura 7 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para las Formulaciones 2 y 3 en condiciones de ayuno. La
45 Figura 8 presenta la concentración plasmática media con respecto al tiempo para las Formulaciones 2 y 3 en condiciones de alimentación.

[0177] En las siguientes Tablas 22 a 24 se resumen los parámetros farmacocinéticos completos de los 20 mg de metilfenidato de liberación controlada (Formulación 2 y 3) en condiciones de alimentación y de ayuno, y para los 20mg
50 de metilfenidato de liberación lenta (Ritalin® SR) en condiciones de ayuno.

Tabla 22. Parámetros farmacocinéticos para la formulación 2

Parámetros	Tratamiento 1, en Ayuno		Tratamiento 2, con Alimentación	
	Media ± SD	CV (%)	Media ± SD	CV (%)
AUC _{0-t} (pg.h/ml)	48190,73 ± 11668,71	24,21	53452,63 ± 12820,39	23,98
AUC _{0-inf} (pg.h/ml)	49787,07 ± 12053,23	24,21	55690,49 ± 12691,52	22,79
C _{max} (pg.h/ml)	7498,57 ± 1968,38	26,25	6879,09 ± 1486,53	21,61
T _{max} (h)	3,63 ± 0,57	15,70	6,42 ± 1,08	16,89
K _{el} (h ⁻¹)	0,2391 ± 0,0428	17,91	0,2321 ± 0,0342	14,75
T _{1/2} (h)	3,00 ± 0,64	21,32	3,05 ± 0,48	15,74

Tabla 23. Parámetros farmacocinéticos para la formulación 3

Parámetros	Tratamiento 3, en Ayuno		Tratamiento 4, con Alimentación	
	Media ± SD	CV (%)	Media ± SD	CV (%)

Parámetros	Tratamiento 3, en Ayuno		Tratamiento 4, con Alimentación	
	Media ± SD	CV (%)	Media ± SD	CV (%)
AUC_{0-t} (pg.h/ml)	48057,06 ± 14743,87	30,68	54128,75 ± 14787,94	27,32
AUC_{0-inf} (pg.h/ml)	49984,68 ± 14873,03	29,76	56315,66 ± 14779,59	26,24
C_{max} (pg.h/ml)	6080,97 ± 2048,60	33,69	6959,07 ± 1559,34	22,41
T_{max} (h)	3,46 ± 0,89	25,76	4,42 ± 0,56	12,62
K_{el} (h ⁻¹)	0,2009 ± 0,0468	23,32	0,2057 ± 0,0390	18,97
T_{1/2} (h)	3,65 ± 0,97	26,52	3,49 ± 0,70	20,01

Tabla 24. Parámetros farmacocinéticos para el Ritalin SR®

Parámetros	Media ± SD	CV (%)
AUC_{0-t} (pg.h/ml)	47404,51 ± 12754,66	26,91
AUC_{0-inf} (pg.h/ml)	49252,17 ± 12841,52	26,07
C_{max} (pg/ml)	6783,09 ± 1496,65	22,06
T_{max} (h)	3,50 ± 0,43	12,18
K_{el} (h ⁻¹)	0,2282 ± 0,0320	14,01
T_{1/2 el} (h)	3,10 ± 0,47	15,14

5 [0178] Los resultados del ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de C_{max} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, la C_{max} del tratamiento 3 fue significativamente diferente con respecto a la C_{max} de los tratamientos 4 y 5. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para C_{max} cuando se comparan el tratamiento 1 con respecto al tratamiento 2 ó el tratamiento 1 con respecto al tratamiento 5. En la siguiente Tabla 25 se resumen los análisis estadísticos realizados sobre los datos:

TABLA 25

C _{max} (pg/ml)	TRT 1 con respecto a TRT 2	TRT 3 con respecto a TRT 4	TRT 1 con respecto a TRT 5	TRT 3 con respecto a TRT 5
Relación	103,73%	84,78%	109,25%	87,40%
I.C. Geométrico del 90%	98,94% a 115,14%	78,59% a 91,45%	101,28% a 117,85%	81,05% a 94,26%

15 [0179] El ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de T_{max} transformados por ln detectaron una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2, y los tratamientos 3 y 4 para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para T_{max} cuando se compara el tratamiento 1 con respecto al 3 ó el tratamiento 3 con respecto al 5.

20 [0180] El ANOVA realizado sobre los datos de T_{1/2 el} detectó una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2, los tratamientos 3 y 4, y los tratamientos 1 y 5 para T_{1/2 el}. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 5 para este parámetro.

25 [0181] El ANOVA realizado sobre los datos de K_{el} muestra una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. El Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para K_{el} cuando se comparan los tratamientos 1 y 2, los tratamientos 3 y 4, o los tratamientos 1 y 5. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 5 para este parámetro.

35 [0182] El ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de AUC_{0-t} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, el AUC_{0-t} de los tratamientos 1 y 3 fue significativamente diferente con respecto al AUC_{0-t} de los tratamientos 2 y 4 respectivamente. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-t} cuando se comparan el tratamiento 1 con respecto al tratamiento 5, o el tratamiento 3 con respecto al tratamiento 5. En la siguiente Tabla 26 se resumen los análisis estadísticos realizados sobre los datos:

TABLA 26

AUC _{0-t} (pg.h/ml)	Tratamiento 1 con respecto a Tratamiento 2	Tratamiento 3 con respecto a Tratamiento 4	Tratamiento 1 con respecto a Tratamiento 5	Tratamiento 3 con respecto a Tratamiento 5
Relación	89,21%	88,23%	101,82%	100,63%

AUC _{0-t} (pg·h/ml)	Tratamiento 1 con respecto a Tratamiento 2	Tratamiento 3 con respecto a Tratamiento 4	Tratamiento 1 con respecto a Tratamiento 5	Tratamiento 3 con respecto a Tratamiento 5
I.C. Geométrico del 90%	84,03% a 94,71%	83,10% a 93,67%	95,91% a 108,10%	94,81% a 106,81%

[0183] El ANOVA y el Test de Rango Múltiple de Duncan realizados sobre los datos de AUC_{0-inf} transformados por ln muestran una diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos para este parámetro. Según el Test de Rango Múltiple de Duncan, el AUC_{0-inf} de los tratamientos 1 y 3 fue significativamente diferente con respecto al AUC_{0-inf} de los tratamientos 2 y 5 respectivamente. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-inf} cuando se comparan el tratamiento 1 con respecto al tratamiento 3, o el tratamiento 3 con respecto al tratamiento 5. En la siguiente Tabla 27 se resumen los análisis estadísticos realizados sobre los datos:

TABLA 27

AUC _{0-inf} (pg·h/ml)	TRT 1 con respecto a TRT 2	TRT 3 con respecto a TRT 4	TRT 1 con respecto a TRT 5	TRT 3 con respecto a TRT 5
Relación	88,33%	88,14%	101,14%	100,82%
I.C. Geométrico del 90%	83,50% a 93,44%	83,32% a 93,24%	95,61% a 106,99%	95,33% a 106,63%

Tratamiento 1 (Formulación 2, en ayuno) con respecto al Tratamiento 2 (Formulación 2, con alimentación)

[0184] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de alimentación y ayuno, tratamientos 1 y 2, para AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} transformadas por ln y T_{max}, T_{1/2el} y K_{el} no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 2 para AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} transformadas por ln y para T_{max} no transformada. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para C_{max} transformada por ln y T_{1/2el} y K_{el} no transformados. Se observó que todas las relaciones de las formulaciones, así como los intervalos de confianza geométricos del 90% de las AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} medias relativas estaban comprendidos entre el 80% y el 125%, tal como se muestra a continuación en la Tabla 28. De este modo, parece que la alimentación aumenta el nivel de absorción de metilfenidato para la Formulación 2. No obstante, este efecto de la alimentación fue menor del 20% por término medio.

TABLA 28

Formulación 2, Alimentación con respecto a ayuno			
	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}	C _{max}
Relación ¹	112,09%	113,21%	93,69%
I.C. Geométrico del 90% ²	105,58% a 119,00%	107,03% a 119,76%	86,85% a 101,07%
¹ Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{(F_{\text{Formulación 2 (alimentación)}} - F_{\text{Formulación 2 (ayuno)}})} \times 100$			
² Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por ln			

Tratamiento 3 (Formulación 3, en ayuno) con respecto al Tratamiento 4 (Formulación 3, con alimentación)

[0185] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} transformadas por ln, y T_{max}, T_{1/2el} y K_{el} no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 4 para AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} transformadas por ln y para T_{max} no transformada. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para T_{1/2el} y K_{el} no transformados. Con la excepción del intervalo de confianza geométrico del 90% inferior para C_{max}, se observó que todas las relaciones de las formulaciones, así como los intervalos de confianza geométricos del 90% de las AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} medias relativas estaban comprendidos entre el 80% y el 125%, tal como se muestra a continuación en la Tabla 29. De este modo, parece que la alimentación aumenta el nivel de absorción de metilfenidato para la Formulación 3. No obstante, este efecto de la alimentación fue menor que el 20% por término medio.

TABLA 29

Formulación 3, Alimentación con respecto a Ayuno			
	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}	C _{max}
Relación ¹	113,35%	113,45%	117,96%
I.C. Geométrico del 90% ²	106,76% a 120,33%	107,25% a 120,01%	109,35% a 127,25%
¹ Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{(F_{\text{Formulación 3 (alimentación)}} - F_{\text{Formulación 3 (ayuno)}})} \times 100$			
² Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por ln			

Tratamiento 1 (Formulación 2, en ayuno) con respecto al Tratamiento 5 (Ritalin SR[®], en ayuno)

[0186] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} transformadas por ln y T_{max}, T_{1/2el} y K_{el} no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 1 y 5 para todos los parámetros. Se observó que todas las relaciones de las formulaciones, así como los intervalos de confianza geométricos del 90% de las AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} medias relativas de la prueba con respecto al producto de referencia estaban comprendidos entre el 80% y el 125%, tal como se muestra a continuación en la Tabla 30. De este modo, la Formulación 2 es bioequivalente con respecto al producto de referencia Ritalin SR[®] en condiciones de ayuno.

TABLA 30

Formulación 2 (Ayuno) con respecto al Ritalin SR (Ayuno)			
	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
Relación¹	101,82%	101,14%	106,99%
I.C. Geométrico del 90%²	95,91% a 108,10%	95,61% a 106,99%	101,28 a 117,85%
¹ Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{(\text{Formulación 2 (ayuno)} - \text{Ritalin SR (ayuno)})} \times 100$			
² Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por ln			

Tratamiento 3 (Formulación 3, en ayuno) con respecto al Tratamiento 5 (Ritalin SR[®], en ayuno)

[0187] Los ANOVA detectaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} transformadas por ln y T_{max}, T_{1/2el} y K_{el} no transformados. El Test de Rango Múltiple de Duncan detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos 3 y 5 para C_{max} transformada por ln y para T_{1/2el} y K_{el} no transformadas. No obstante, el Test de Rango Múltiple de Duncan no detectó diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} transformadas por ln y para T_{max} no transformada. Se observó que todas las relaciones de las formulaciones, así como los intervalos de confianza geométricos del 90% de las AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} y C_{max} medias relativas de la prueba con respecto al producto de referencia estaban comprendidos entre el 80% y el 125%, tal como se muestra a continuación en la Tabla 31. De este modo, la Formulación 3 es bioequivalente al producto de referencia Ritalin SR[®] en condiciones de ayuno.

Tabla 31

Formulación 3 (ayuno) con respecto al Ritalin SR (ayuno)			
	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}	C_{max}
Relación¹	101,63%	100,82%	87,40%
I.C. Geométrico del 90%²	94,81% a 106,81%	95,33% a 106,63%	81,05 a 94,26%
¹ Calculada usando medias geométricas según la fórmula: $e^{(\text{Formulación (ayuno)} - \text{Ritalin SR (ayuno)})} \times 100$			
² Intervalo de Confianza Geométrico del 90% usando datos transformados por ln			

Conclusiones

[0188] La biodisponibilidad de la Formulación 2 con respecto al Ritalin SR[®] es aceptable en condiciones de ayuno (AUC_{inf} Relativa 101% - condiciones de Alimentación no probadas).

[0189] La biodisponibilidad del Ritalin SR[®] en condiciones de ayuno es similar a la del Ritalin[®] IR, según se describe en el Ejemplo 7 (AUC_{inf} 29,2 con respecto a 46,5 ng.h/ml, respectivamente). Los datos de la bibliografía que indican que el Ritalin[®] IR y SR se absorben a velocidades equivalentes sugieren que las comparaciones entre los estudios presentados en los Ejemplos 7 y 8 son razonables.

[0190] La biodisponibilidad de las Formulaciones 1 y 2 son similares en condiciones de ayuno y con alimentación (en ayuno: 49,8 con respecto a 51,2 ng.h/ml; con alimentación: 55,7 con respecto a 57,9 ng.h/ml).

[0191] A partir de las curvas medias de la Formulación 2 y el Ritalin SR[®], la velocidad inicial de aumento de la concentración plasmática de MPH es ligeramente mayor para la Formulación 2 en comparación con el Ritalin SR[®]. En condiciones de alimentación, la velocidad de aumento del MPH en plasma con la Formulación 2 se redujo y el T_{max} se retardó en comparación tanto con la Formulación 2 en ayuno como con el Ritalin SR[®] en ayuno.

[0192] La biodisponibilidad de la Formulación 3 con respecto al Ritalin SR[®] es aceptable en condiciones de ayuno (AUC_{inf} Relativa 100,8% - condiciones de alimentación no probadas).

[0193] La biodisponibilidad de las Formulaciones 1 y 3 es similar en condiciones de ayuno y de alimentación (en ayuno: 50,0 con respecto a 51,2 ng/h/ml; con alimentación: 56,3 con respecto a 57,9 ng.h/ml). Obsérvese también que las Formulaciones 2 y 3 tienen valores AUC casi idénticos.

[0194] A partir de las curvas medias para la Formulación 3 y el Ritalin SR[®], la velocidad inicial de aumento de las concentraciones plasmáticas de MPH es ligeramente mayor para la Formulación 3 en comparación con el Ritalin SR[®].

[0195] Por contraposición a la Formulación 2, el efecto de la alimentación sobre la velocidad inicial del aumento de concentración es mínimo. Puesto que la Formulación 3 no contiene un recubrimiento entérico, esto sugiere que el alimento ralentiza la liberación inicial del componente IR de formulaciones que contienen un recubrimiento entérico, tanto cuando el recubrimiento entérico es parte de la misma perla (debajo del recubrimiento IR en el caso de la Formulación 1) como cuando está en una perla separada (como para la Formulación 2).

[0196] También por contraposición a la Formulación 2, el T_{max} de la curva media de la Formulación 3 se produce en un tiempo similar al correspondiente del Ritalin SR[®] en condiciones de alimentación y de ayuno. Para la Formulación 2 (y la Formulación 1) el T_{max} de la segunda fase de absorción en condiciones de alimentación está sustancialmente retardado con respecto al Ritalin SR[®].

Conclusiones – Ejemplos 7 y 8

[0197]

1. La Formulación 1 tiene tanto una velocidad inicial rápida de aumento, por lo menos en condiciones de ayuno, como una duración prolongada. Se produce tal como se ha predicho la transformación desde un perfil de meseta prolongada en condiciones de ayuno a un perfil bifásico en condiciones de alimentación. Como estas condiciones representan los extremos del “estrés alimenticio”, se podría predecir que la administración en asociación con comidas y tiempos normales proporcionaría un perfil intermedio. También es posible que el vaciado gástrico en niños con una programación normal de comidas sea más rápido que en adultos alimentados con comidas ricas en grasas – esto tenderá a provocar que la segunda fase de absorción se produzca más temprano y que genere concentraciones inferiores a partir de las 12 horas en adelante. Por esta razón la Formulación 1 cumple los objetivos duales de un comienzo rápido y una duración prolongada.

2. La Formulación 2 también es muy similar al Ritalin SR[®] en condiciones de ayuno aunque muestra un pico con retardo en condiciones de alimentación, de tal manera que las concentraciones plasmáticas de MPH son mayores que el Ritalin SR[®] (en ayuno) a partir de las 6 horas postdosis en adelante. El componente de liberación controlada de la Formulación 2 es de liberación más rápida que el de la Formulación 1 y las concentraciones plasmáticas de MPH son menores para la Formulación 2 a partir de aproximadamente 10 horas postdosis.

3. En conjunto, la Formulación 3 (con recubrimiento no entérico) tiene un perfil muy similar al Ritalin SR[®] en condiciones tanto de alimentación como de ayuno. El componente IR de la Formulación 3 proporciona cierto aumento en la velocidad de absorción inicial con respecto al Ritalin SR[®] en condiciones de ayuno. Como las concentraciones que se producen más tarde durante el día son similares para las dos formulaciones, esto confirma el concepto de que un aumento inicial rápido y concentraciones mayores más tarde durante el día no son posibles en la misma dosis, a no ser que se introduzca un retardo en la liberación de un componente de la dosis total.

EJEMPLO 9

[0198] El Ejemplo 9 se refiere a otra realización de la invención en la que se prepara una formulación que proporciona tanto un comienzo inicial rápido del efecto como una duración prolongada, y que proporciona una concentración pico que no es menor que la del Ritalin IR, al mismo tiempo que se proporciona una duración prolongada que no es demasiado larga y que no provoca insomnio por la noche. En la Figura 9 se muestra un perfil objetivo ideal de la concentración plasmática del fármaco, el cual es una representación que compara el Ritalin IR, el Ritalin SR, la Formulación 1 (antes descrita en el Ejemplo 7) y la formulación “objetivo” del Ejemplo 9.

[0199] Suponiendo una eliminación de primer orden del metilfenidato en humanos, se realizó una estimación de la constante de velocidad de eliminación de primer orden a partir de la pendiente terminal lineal de la curva de concentración plasmática del metilfenidato (representada en papel logarítmico-lineal) tras la administración oral del Ritalin IR. El perfil de absorción de la Formulación 1 antes descrita se puede obtener tras el cálculo de la deconvolución del perfil de concentración plasmática del fármaco correspondiente a dicha formulación usando el Método de Wagner-Nelsen (“Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics” de John G. Wagner, *Drug Intelligence Publications*, Inc. 1975, página 174). El perfil de la disolución del fármaco in vitro presenta una buena correlación con el perfil de absorción in vivo, tal como se muestra en la Figura 10. Esta correlación indica que el método de disolución in vitro se puede usar para predecir la absorción del fármaco in vivo.

[0200] Para obtener un perfil objetivo de absorción/disolución, suponiendo una eliminación de primer orden del metilfenidato en humanos, se realizó una estimación de la constante de velocidad de eliminación de primer orden a partir de la pendiente terminal lineal de la curva de concentración plasmática del metilfenidato (representada en papel logarítmico-lineal) tras la administración oral del Ritalin IR, a través del Método de Wagner-Nelsen. El perfil de absorción

objetivo se representa en la Figura 11. Basándose en la correlación establecida in vitro/in vivo tal como se muestra en la Figura 10, suponiendo que se utiliza un mecanismo de liberación del fármaco similar, esta curva de absorción in vivo se puede tomar como el perfil de disolución objetivo.

5 Ejemplo 10 (comparativo)

[0201] En el Ejemplo 10, se prepara una formulación de metilfenidato según la presente invención, utilizando una técnica de granulación por extrusión de masas fundidas (MEG). Los ingredientes se exponen en la siguiente Tabla 32.

10 **Tabla 32**

Ingrediente	mg/comprimido
HCl de Metilfenidato	15,0
Eudragit RSPO	25,0
Alcohol Estearílico	25,0
Eudragit L 100-55	5,0
Avicel PH 102	30,0
Talco	2,0
Estearato de Magnesio	1,0
	103

Método de fabricación:

15 [0202] Se mezclan el HCl de Metilfenidato, el Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico, Eudragit L100-55 y Avicel. La mezcla en polvo se alimenta a una extrusora de husillo giratorio para masas fundidas. Las zonas de calentamiento se fijan a 80°C y la velocidad del husillo a 30 rpm, y el polvo se alimenta a través de la extrusora a la temperatura elevada, y se extruye en forma de hebras calientes a través de una placa matriz con orificios de 1 mm. Las hebras extruidas se enfrían en la cinta transportadora. A continuación, las hebras enfriadas se rompen en trozos más pequeños. A continuación, las hebras rotas se muelen para obtener un granulado usando un Fitzmill. A continuación, el granulado se mezcla con el talco y estearato de magnesio, y se comprime en comprimidos usando una máquina elaboradora de comprimidos.

20 [0203] En la Tabla 33 se expone la disolución esperada de ambos comprimidos mencionados, usando un aparato USP 1 de cestillo con una velocidad de las paletas de 100 rpm en 500 ml de SGF, con un pH 1,2, durante dos horas, seguido por 500 ml de tampón de fosfato con un pH 5,8:

25 **Tabla 33 – disolución in vitro**

Hora	% disuelto	% disuelto objetivo
1	31	31
3	61	58
8	89	98

30 Ejemplo 11 (comparativo)

[0204] En el Ejemplo 11, se prepara una formulación de metilfenidato según la presente invención, utilizando la técnica de granulación por extrusión de masas fundidas (MEG) tal como se expone en el Ejemplo 10. Los ingredientes se exponen en la Tabla 34.

35 **TABLA 34**

Ingrediente	mg/comprimido
HCl de Metilfenidato	15,0
Eudragit RSPO	25,0
Alcohol Estearílico	15,0
Eudragit L 100-55	5,0
Avicel PH 102	30,0
Polietilenglicol 8000	10,0
Talco	2,0
Estearato de Magnesio	1,0
	103

40 [0205] En la Tabla 35 se expone la disolución esperada de ambos comprimidos mencionados, usando el aparato USP 1 del cestillo con una velocidad de las paletas de 100 rpm en 500 ml de SGF, con un pH 1,2 durante dos horas, seguido por 500 ml de tampón de fosfato con un pH 5,8:

TABLA 35

Hora	% disuelto	% disuelto objetivo
1	30	31
3	59	58
8	90	98

Ejemplo 12 (comparativo)

5 **[0206]** En el Ejemplo 12, se utiliza otro método de producción de comprimidos de HCl de Metilfenidato de liberación controlada según la presente invención, a través de una técnica de compresión directa.

En la siguiente Tabla 36 se exponen los ingredientes del Ejemplo 12:

TABLA 36

Ingrediente	mg/comprimido
HCl de Metilfenidato	15,0
Lactosa DT	15,0
Metocel	67,0
Talco	2,0
Estearato de Magnesio	1,0
	100

Método de fabricación:

15 **[0207]** Los ingredientes se mezclan. El material mezclado se comprime en comprimidos. Cuando se realizaron pruebas de estos comprimidos en relación con su disolución, usando la misma metodología antes indicada, los resultados fueron tal como se expone en la siguiente Tabla 37:

TABLA 37

Hora	% disuelto	% disuelto objetivo
1	33	31
3	71	58
8	98	98

Ejemplo 13 (comparativo)

20 **[0208]** En el Ejemplo 13 se utiliza el método de producción de comprimidos de HCl de Metilfenidato de liberación controlada según el Ejemplo 12, a través de una técnica de compresión directa para producir otra formulación. En la siguiente Tabla 38 se exponen los ingredientes del Ejemplo 13:

TABLA 38

Ingrediente	mg/comprimido
HCl de Metilfenidato	15,0
Lactosa DT	15,0
Eudragit L100-55	15,0
Metocel	52,0
Talco	2,0
Estearato de Magnesio	1,0
	100

25 **[0209]** Cuando se realizaron pruebas de los comprimidos en relación con su disolución usando la misma metodología antes indicada, los resultados fueron los que se exponen en la siguiente Tabla 39:

TABLA 39

Hora	% disuelto	% disuelto objetivo
1	37	31
3	67	58
8	87	98

30 **[0210]** Los ejemplos antes proporcionados no pretenden ser exclusivos. Para aquellos expertos en la materia resultarán evidentes muchas otras variaciones de la presente invención, y las mismas se contemplan como incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35

Reivindicaciones

1. Forma de dosificación oral que comprende una cantidad eficaz de metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 5 en la que una parte del metilfenidato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de liberación inmediata y una parte del metilfenidato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de liberación controlada, representando la forma de liberación controlada el 60% de la dosis total de metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo la forma de dosificación una cápsula oral que contiene perlas de liberación multicapa, en donde una perla de liberación multicapa comprende una capa exterior de liberación inmediata, una capa de retardo de liberación, una capa de liberación controlada, y un núcleo de liberación inmediata, y en donde la capa de retardo de liberación es un recubrimiento entérico aplicado como recubrimiento sobre la capa de liberación controlada, proporcionando la forma de dosificación un tiempo hasta la concentración plasmática de pico de entre 0,5 y 4 horas después de la administración oral, una concentración plasmática de pico de entre 3 ng/ml y 6,5 ng/ml por 20 mg de dosis de metilfenidato contenido en la forma de dosificación oral, en la que la concentración plasmática de pico está entre 1,0 y 2,0 veces la concentración plasmática de metilfenidato proporcionada por la formulación a las 9 horas después de la administración oral, y en la que la duración del efecto proporcionado por el metilfenidato contenido en la formulación cae por debajo de concentraciones plasmáticas eficaces entre 8 y 12 horas después de la administración oral.
- 20 2. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación oral proporciona un tiempo hasta la concentración plasmática de pico de entre 0,5 y 2 horas después de la administración oral.
3. Forma de dosificación oral de la reivindicación 2, en la que la concentración plasmática de pico es entre 1,0 y 1,7 veces la concentración plasmática de metilfenidato proporcionada por la formulación a las 9 horas después de la administración oral.
- 25 4. Forma de dosificación oral de la reivindicación 3, en la que la duración del efecto proporcionado por el metilfenidato contenido en la forma de dosificación oral cae por debajo de concentraciones plasmáticas eficaces entre 8 y 10 horas después de la administración oral.
- 30 5. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que proporciona un perfil plasmático de “onda cuadrada”.
6. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que proporciona una disolución in-vitro según se muestra a continuación:
- 35

Tiempo (horas)	% HCl de metilfenidato disuelto
0,25	del 0 al 45%
1	del 5 al 50%
4	del 40 al 90%
8	no menor del 60%
12	no menor del 80%

7. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el recubrimiento entérico comprende un material seleccionado del grupo compuesto por goma laca, acetofalato de celulosa, acetofalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de éster de ácido metacrílico dependiente del pH y zeína.
- 40

FIG.1

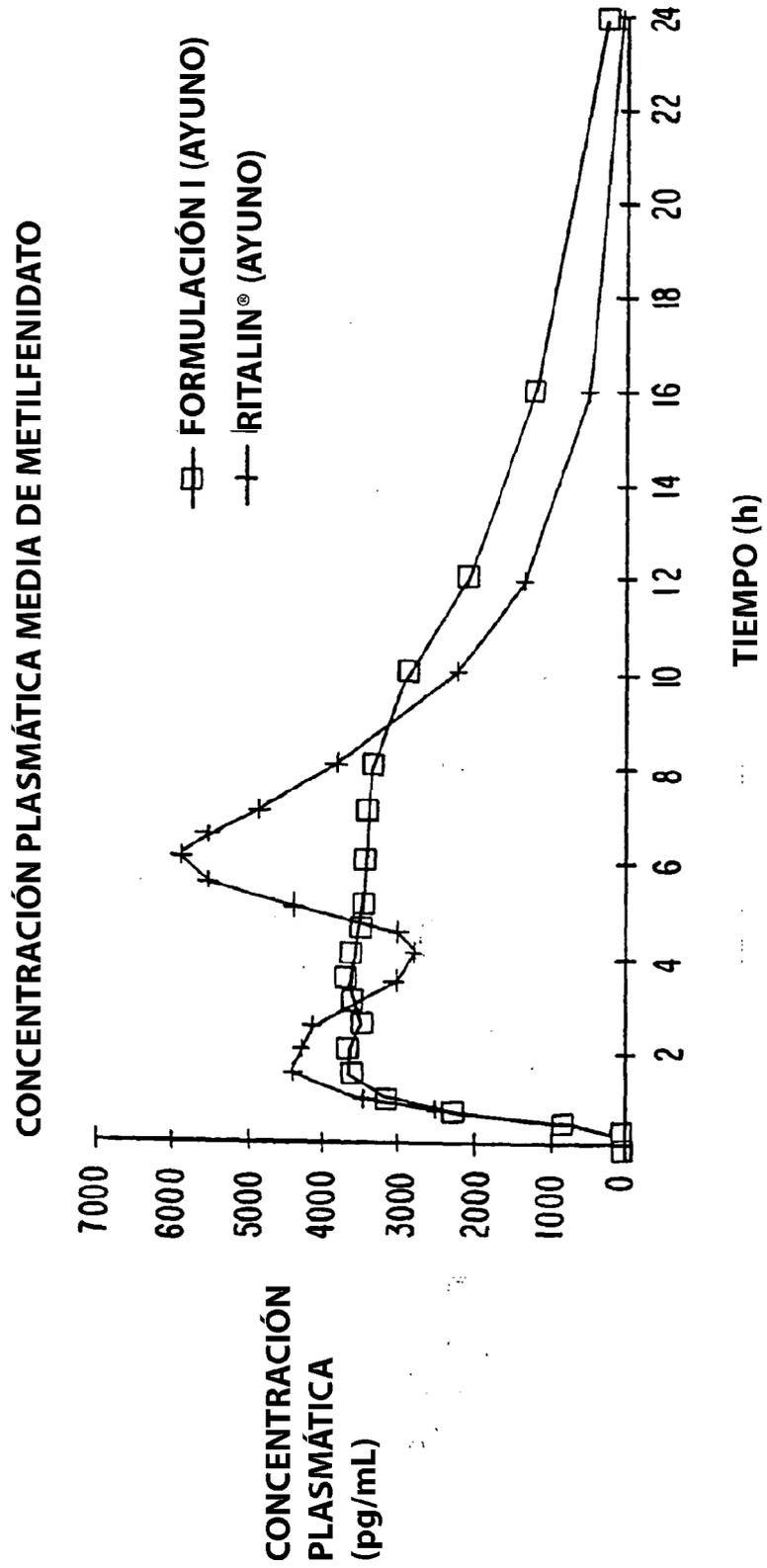


FIG. 2

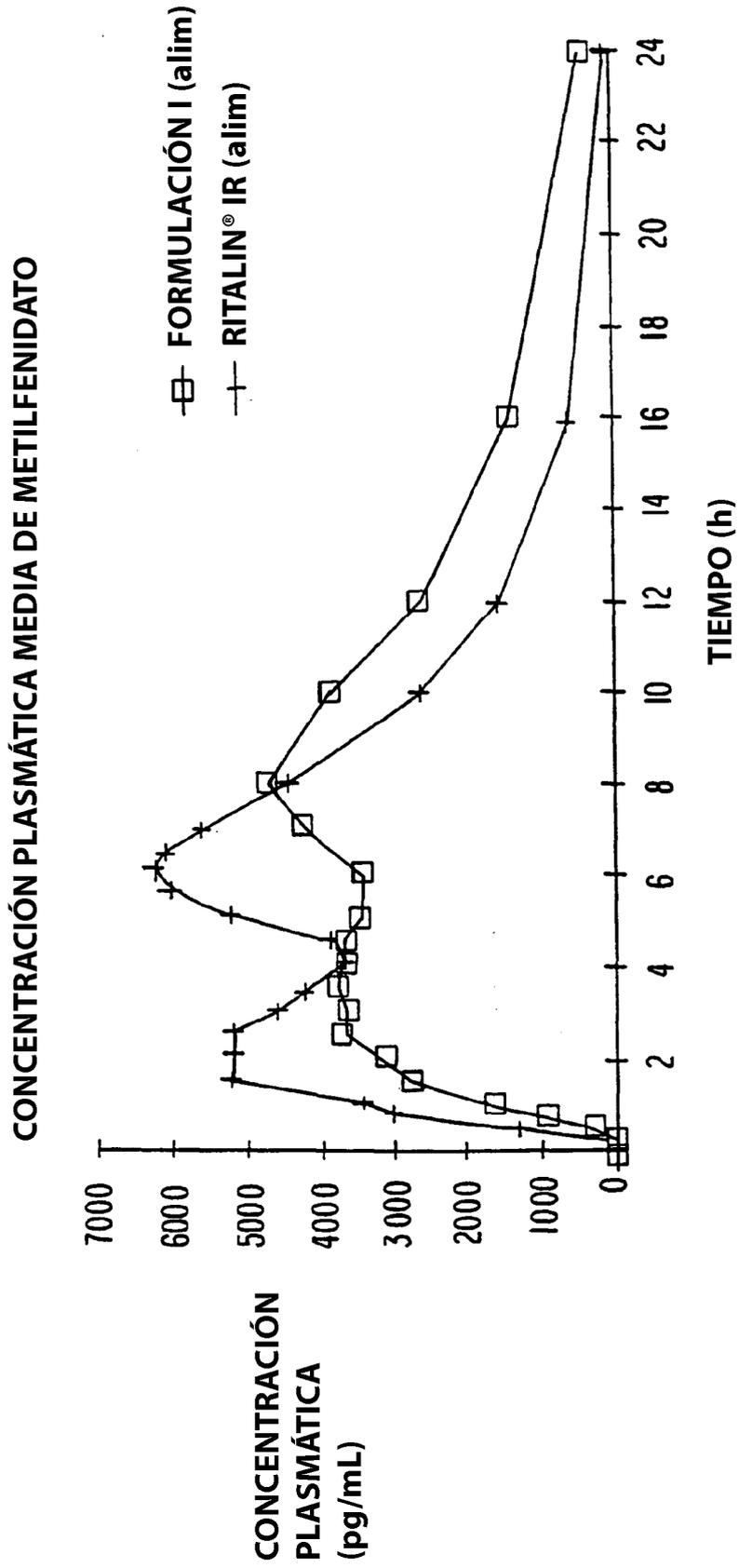


FIG.3

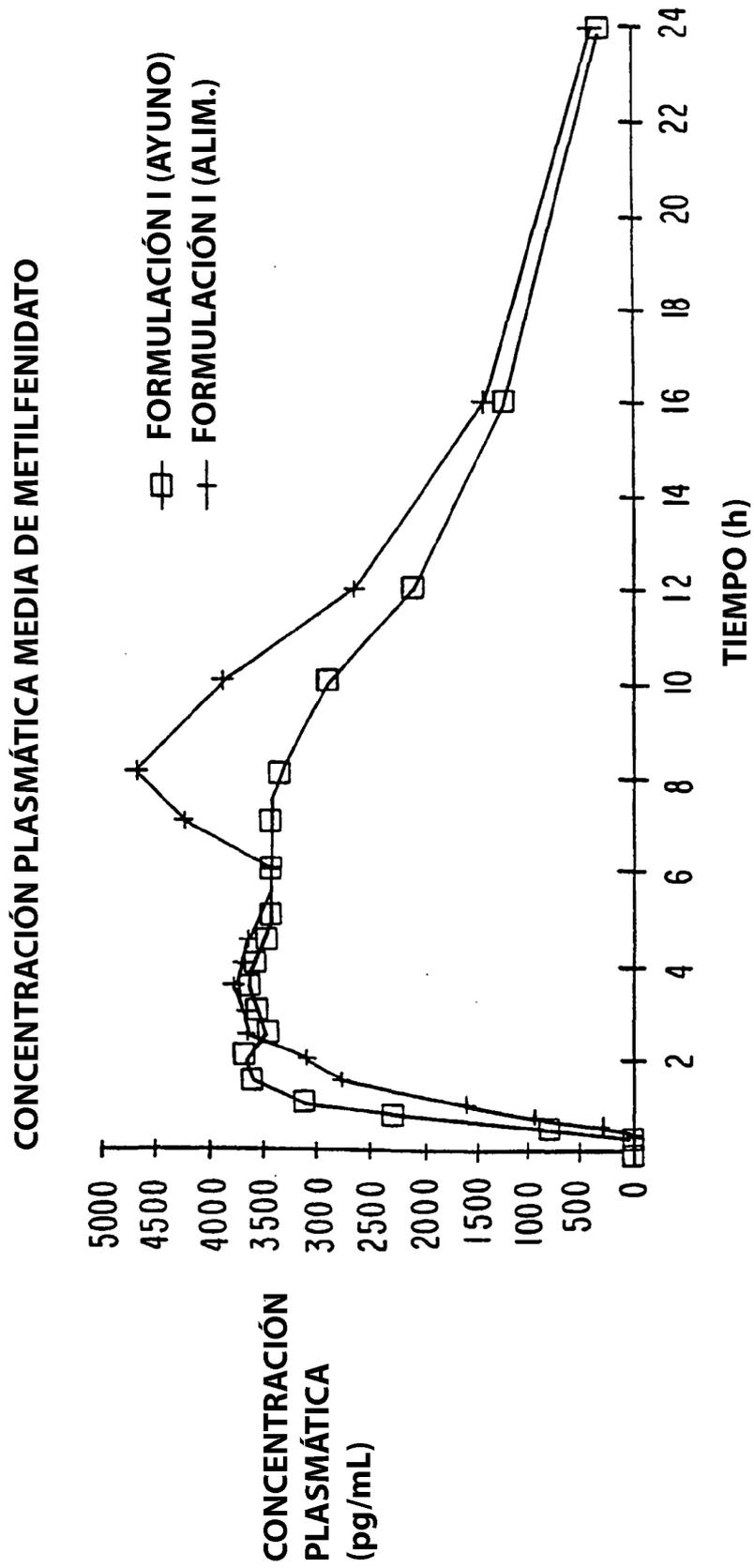


FIG.4

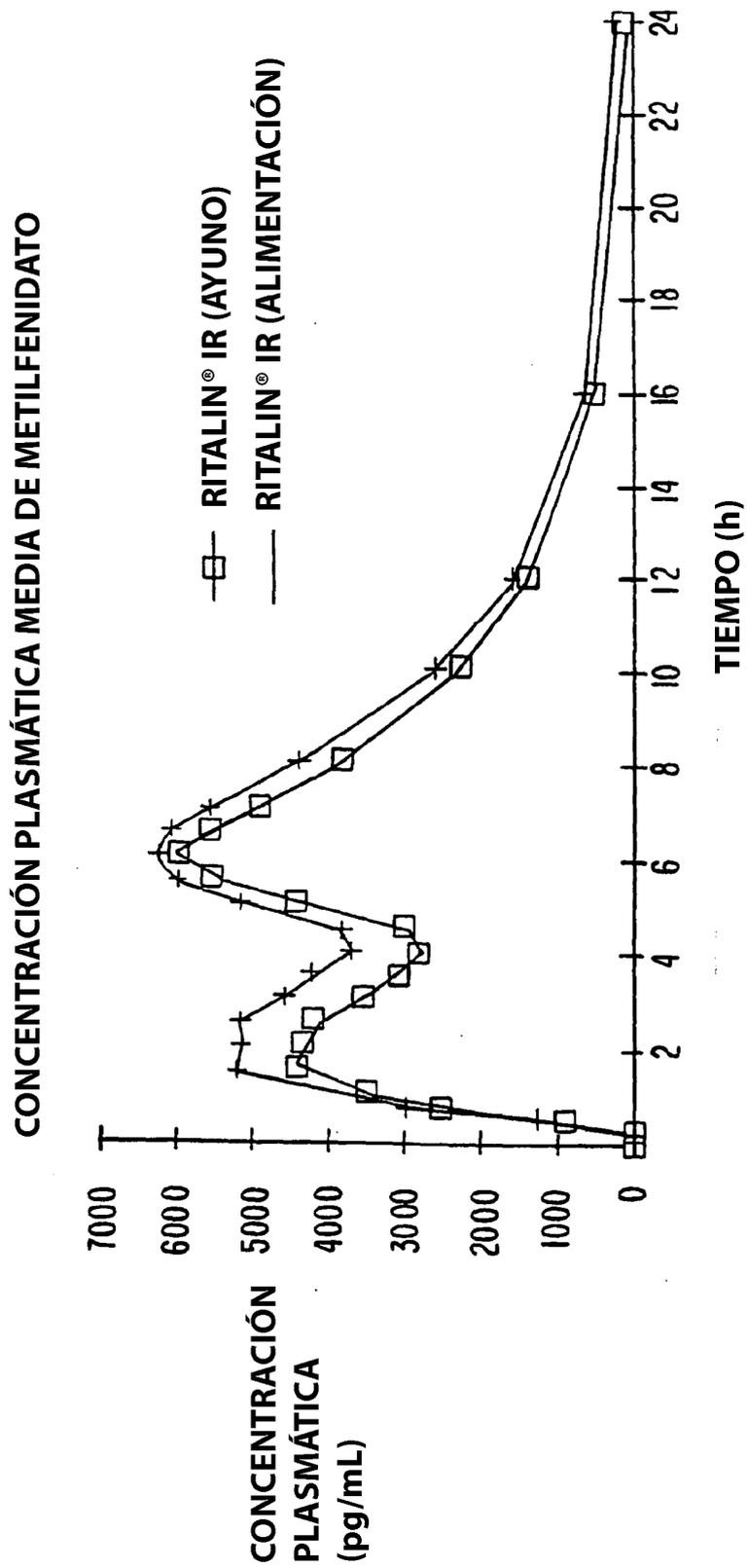


FIG.5

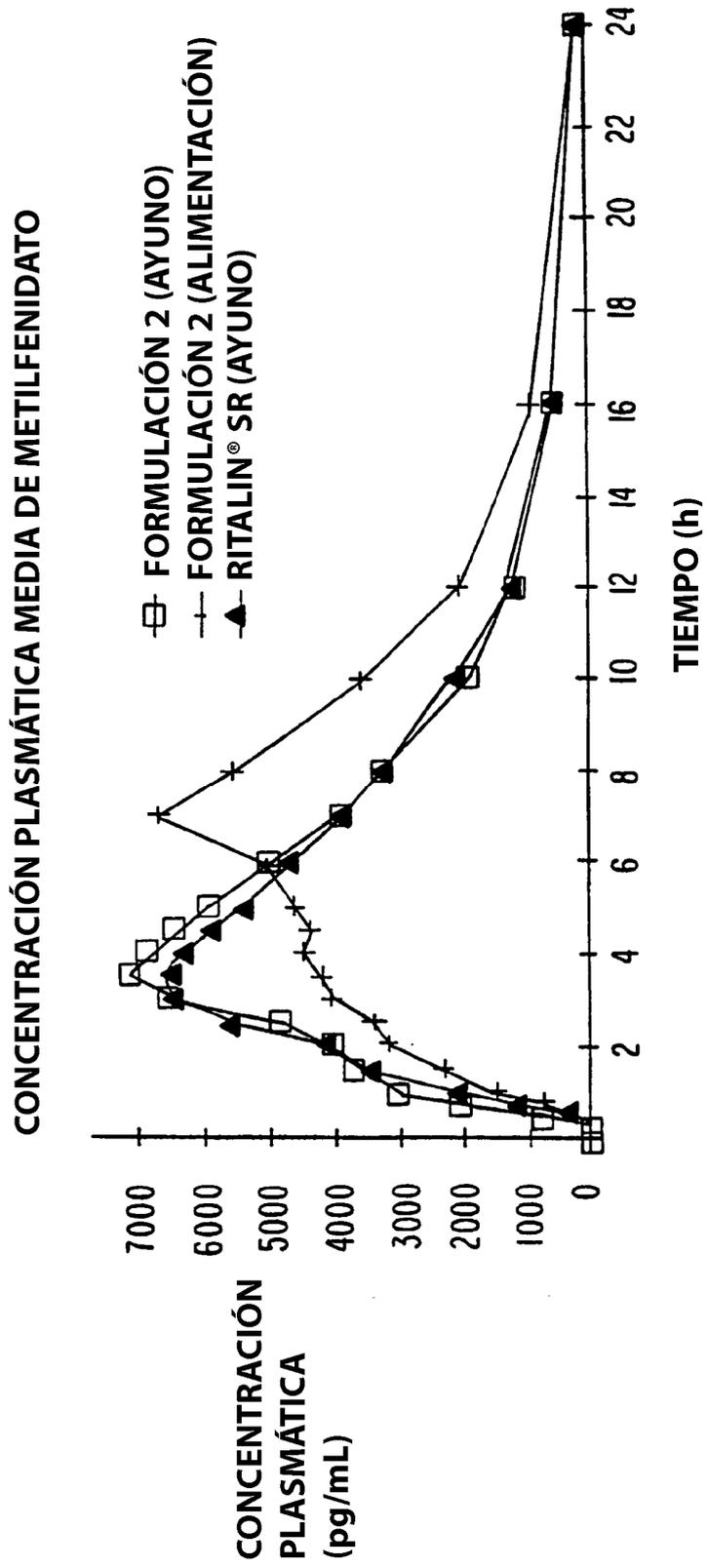


FIG.6

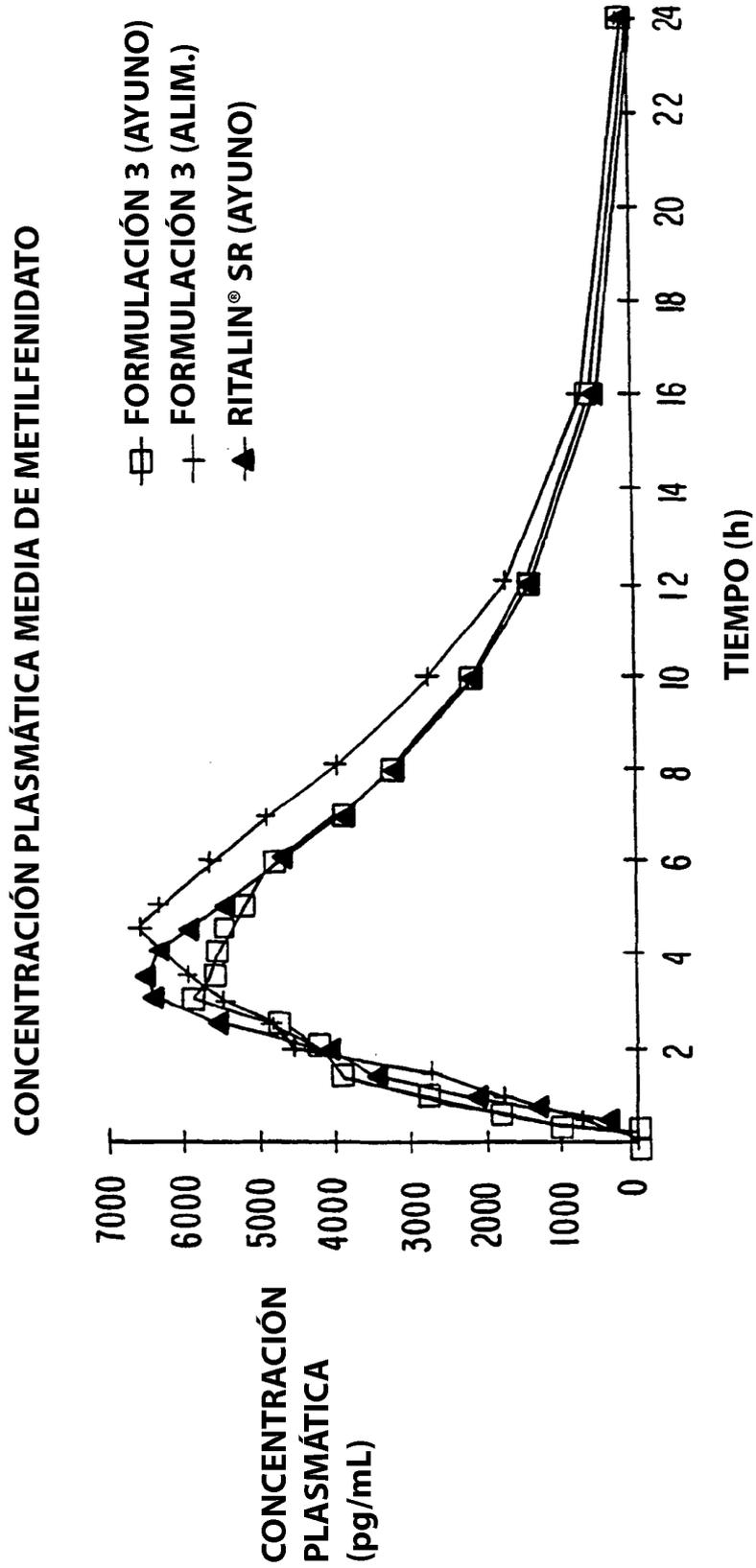


FIG. 7

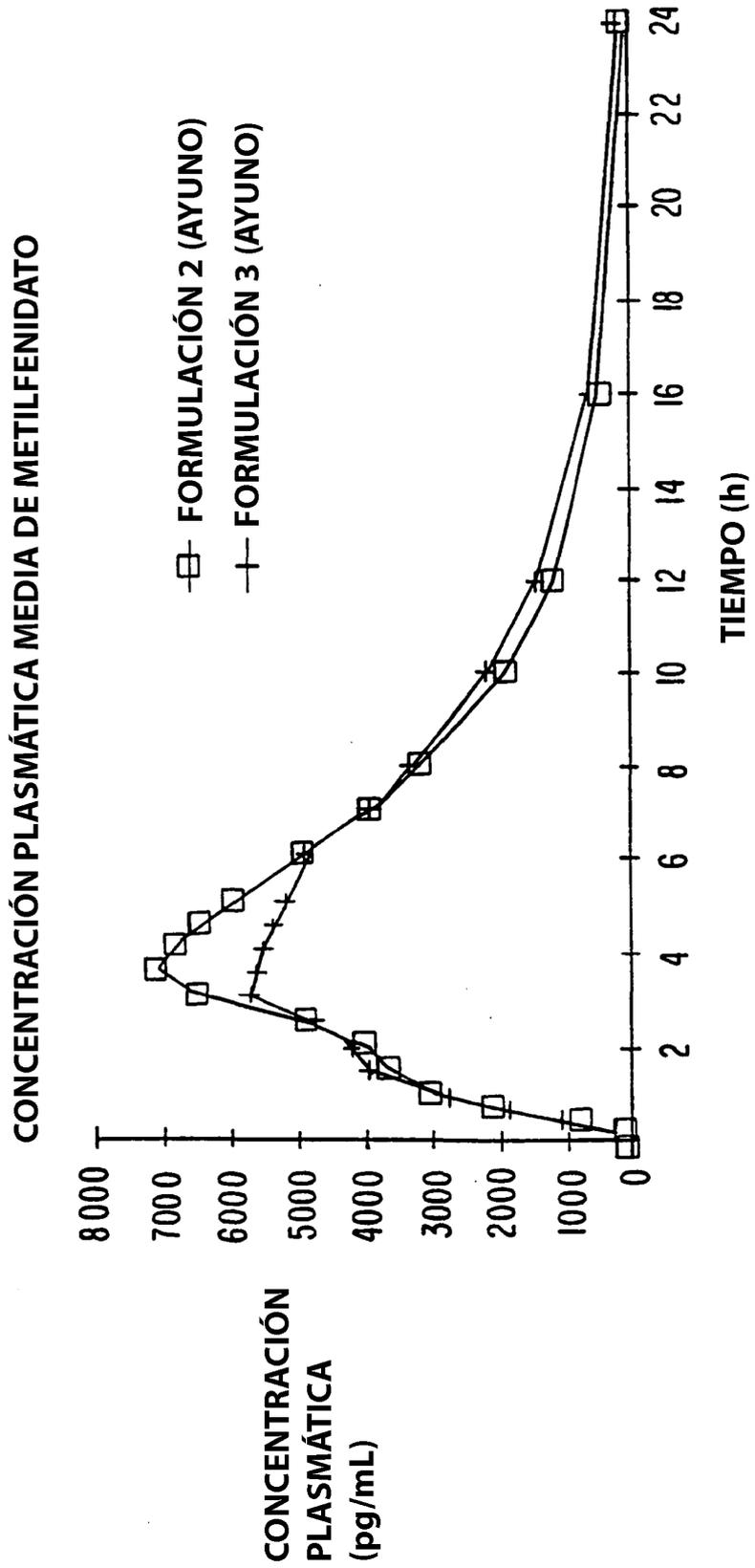


FIG.8

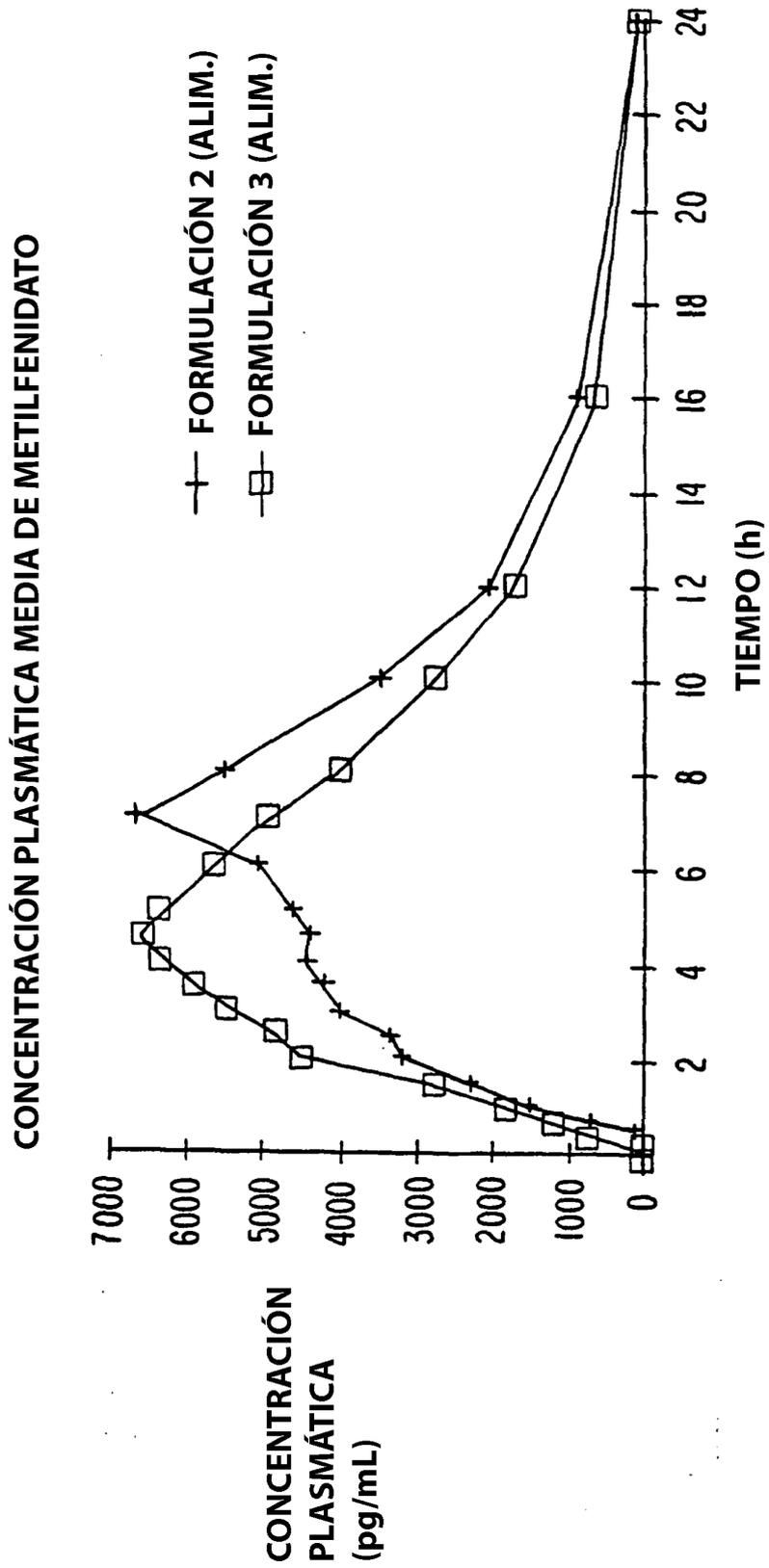


FIG.9

