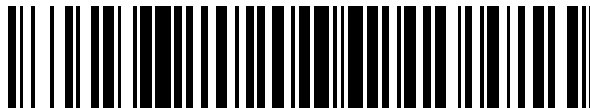


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 603**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4458** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2001** **E 09164379 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2103307**

54 Título: **Formulaciones de liberación modificada de metilfenidato**

30 Prioridad:

**27.10.2000 US 697803**

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

**21.06.2017**

73 Titular/es:

**SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED**  
**(100.0%)**

**5 Riverwalk Citywest Business Campus**  
**Dublin 24, IE**

72 Inventor/es:

**BETTMAN, MARIE J;**  
**HENSLEY, DAN L;**  
**PERCEL, PHILLIP J;**  
**VENKATESH, GOPI M y**  
**VISHNUPAD, KRISHNA S**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 618 603 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 de liberación modificada de metilfenidato

## 5 Antecedentes de la invención

El Clorhidrato de Metilfenidato, una sustancia controlada clasificación II, se comercializa actualmente como un estimulante leve del sistema nervioso central (SNC) y el fármaco de elección para el tratamiento de ADD y ADHA en niños. El fármaco se absorbe bien en todo el tubo gastrointestinal. Sin embargo, tiene una muy corta semivida, que necesita un régimen de tratamiento de múltiples dosis para formas de dosificación convencional (liberación inmediata), tales como los comprimidos disponibles en la actualidad de 5, 10, y 20 mg. Debido a la alta  $C_{max}$ , se reportó que la administración oral de 10 mg y 20 mg Ritalin® resulta en efectos secundarios notables tales como anorexia, pérdida de peso, mareos, etc. Adicionalmente, se requiere que los niños hiperactivos sean dosificados en la escuela provocando de esta manera dificultades a las autoridades de la escuela así como a los padres. El inconveniente del Metilfenidato es que también produce un efecto eufórico cuando se administra por vía intravenosa o a través de inhalación, presentando de esta manera un alto potencial para abuso de sustancias. Las formulaciones de liberación sostenida para dosificación una vez al día, tales como comprimidos de 20 mg de Ritalin SR® disponibles de Novartis y Geneva (versión genérica), fueron desarrollados con el objetivo de proporcionar eficacia durante 8 horas, mejorando de esta manera el cumplimiento y reduciendo la incidencia de desviación. Sin embargo, existen informes que sugieren fuertemente que las formulaciones de liberación sostenida exhiben un inicio más lento de acción/eficacia en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata (W.E. Pelham et al., "Sustained Release And Standard Methylphenidate Effects On Cognitive And Social Behavior In Children With Attention Deficit Disorder," Pediatrics, Vol. 80, pp 491-501 (1987).

Recientemente, el OROS® (HCl de metilfenidato) ha sido aprobado por la FDA. Es una nueva forma de dosificación oral de una vez al día con un sobrerrecubrimiento de fármaco, que está diseñado para suministrar una porción de la dosis para inicio rápido de acción y suministrar el resto de la dosis de una manera controlada durante aproximadamente 10 horas. Se espera que el coste de fabricación de esta forma de dosificación complicada sea muy alto y por lo tanto resulte en un alto coste del tratamiento. Por lo tanto, subsiste una gran necesidad de desarrollar formas de dosificación de liberación modificada con un coste de productos moderado y que tenga no sólo un rápido inicio de acción, sino también una duración de acción significativamente más prolongada.

La Patente Estadounidense No. 5,908,850 otorgada a Celgene Corporation divulga un método para tratar niños con la incapacidad anterior que van a ser tratados utilizando una forma de dosificación de liberación sostenida que contiene d-treo-metilfenidato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo minimizando de esta manera la hiperactividad y los efectos secundarios. Sin embargo, no se ocupa de cómo se evita la dosificación en la escuela, minimizando de esta manera el potencial abuso de fármacos.

El documento WO 00/35426 divulga una formulación oral de liberación controlada de clorhidrato de metilfenidato con base en una cápsula de gelatina que contiene múltiples microesferas de metilfenidato que tienen propiedades de liberación inmediata y de liberación controlada.

Se ha demostrado ampliamente que al administrar las formas de dosificación de cápsula de dos microesferas fabricadas de acuerdo con la presente invención, se pueden alcanzar concentraciones en plasma terapéuticamente efectivas para rápido inicio de acción y conservación durante un período de más de 12 horas, eliminando de esta manera la necesidad de dosificar los niños en la escuela.

## Resumen de la invención

La presente invención proporciona un sistema de suministro de fármaco de clorhidrato de metilfenidato de liberación modificada que comprende una gran cantidad de microesferas de IR (liberación inmediata) y ER (liberación extendida) cargadas en cápsulas en una relación de 10 microesferas de IR/90 ER a 50 IR/50 ER cada una de dichas microesferas de IR y ER contienen aproximadamente 5 a 20% p/p de clorhidrato de metilfenidato, en la que la microesfera de IR es una partícula de núcleo de azúcar inerte en capas con metilfenidato que contiene un aglutinante a una concentración de 0.5 a 5% en peso, dicha partícula en capas adicionalmente se cubre con un recubrimiento de sello en una cantidad de hasta 4% p/p, y en el que la microesfera de ER comprende una microesfera de IR recubierta con un recubrimiento polimérico que controla la tasa de disolución en una cantidad desde 5 hasta 25% en peso con base en el peso total de la partícula recubierta, la microesfera de ER se recubre con sello en una cantidad de hasta 4% p/p, en la que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para fabricar formas de dosificación de múltiples partículas farmacéuticamente atrayentes con base en la tecnología Diffcaps®, que tienen dos tipos de poblaciones de microesferas - una microesfera de liberación inmediata (IR) y la otra microesfera de liberación prolongada (ER). La microesfera de IR está diseñada para liberar el resto de la dosis total durante un corto período de tiempo, preferiblemente dentro de 30 minutos para actuar como una dosis de bolo para un rápido inicio de acción. En contraste, la microesfera de ER está diseñada para liberar el resto de la dosis total como un perfil deseado durante un período de 12 horas cuando la disolución se ensaya en agua mediante el Aparato USP 2 (paletas @ 50 rpm). La prueba para

determinar las correlaciones in vitro/in vivo se puede realizar para predecir perfiles deseables que se pueden esperar para mantener niveles del agente activo en sangre dentro de un rango terapéutico deseado durante un período de tiempo extendido. Otro objetivo es proporcionar una forma de dosificación de múltiples partículas novedosa con el fin de minimizar los efectos secundarios y eliminar la necesidad de dosificar los niños con ADD y ADHD en la escuela, las tasas de liberación de microesferas de ER y la relación de microesferas de IR a ER se determinan con base en las correlaciones in vitro/in vivo y los resultados del estudio de eficacia obtenidos.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra el perfil de concentración en plasma promedio para diversas formas de dosificación descritas en el ejemplo 2;

La Figura 2 es una gráfica que muestra las concentraciones en plasma de metilfenidato versus los perfiles de tiempo para las formas de dosificación descritas en el ejemplo 4;

La Figura 3 es una representación gráfica de los datos de estabilidad para cápsulas de clorhidrato de metilfenidato de liberación modificada, 20 mg (microesferas de 30 IR/70 ER) a 30° C/60% de RH; y

La Figura 4 es una representación gráfica de los datos de estabilidad para cápsulas de clorhidrato de metilfenidato de liberación modificada, 20 mg (microesferas de 30 IR/70 ER) a 40°C/75% de RH.

#### Descripción detallada de la invención

El núcleo activo de la forma de dosificación novedosa de la presente invención puede estar compuesto de una partícula inerte tal como una esfera de azúcar y almidón comercialmente disponible. El metilfenidato está en capas sobre esferas de azúcar de una solución acuosa del fármaco y un aglutinante tal como polivinilpirrolidona (PVP). El "Metilfenidato" como se utiliza aquí incluye todos los isómeros ópticos del compuesto y todas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las microesferas de fármaco en capas se proporcionan con hasta 4%, preferiblemente hasta 2% p/p de recubrimiento de sello utilizando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) formadora de película (por ejemplo, Opadry Clear) para producir microesferas de IR.

Se producen microesferas de ER al recubrir microesferas de IR con una solución o una dispersión acuosa de un polímero que controla la tasa de disolución formando de esta manera un recubrimiento de membrana de liberación extendida sobre la microesfera de IR. Ejemplos de polímeros que controlan la tasa de disolución incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa (por ejemplo, Aquacoat® ECD-30), copolímeros neutros con base en etilacrilato y metilmetacrilato, y copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que tienen grupos de amonio cuaternario. Las microesferas recubiertas de membrana normalmente también se sellan con HPMC para producir Microesferas de Liberación Extendida (ER). Las microesferas de IR y ER se cargan en cápsulas de gelatina dura a relaciones predeterminadas para producir Microesferas de liberación modificada (MR). Las relaciones encontradas para proporcionar perfiles de liberación deseables varían desde aproximadamente 10IR/90ER a 50IR/50ER, preferiblemente desde 20IR/80ER a 40IR/60ER, y aún más preferiblemente en una relación de 30IR/70ER.

Se puede variar ampliamente la cantidad de fármaco en capas sobre el núcleo (esfera de azúcar). Se espera que una dosis típica sea desde aproximadamente 10 a 40 mg de fármaco activo. Las microesferas de IR normalmente representarán aproximadamente 20 a 40% de la dosis. Debido a las limitaciones en pesos de llenado pequeños de dosificación exacta en cápsulas en un equipo de llenado de dos microesferas, el contenido de fármaco en las microesferas en capas de fármaco puede variar desde 5 hasta 20% p/p. Aquellos expertos en la técnica serán capaces de seleccionar una cantidad adecuada de fármaco para recubrimiento sobre el núcleo para alcanzar la dosificación deseada. En general, el recubrimiento polimérico que controla las tasas de disolución sobre la partícula de núcleo activo varía desde 5 hasta 25%, preferiblemente desde 5 hasta 20% y aún más preferiblemente desde 5 hasta 10% en peso con base en el peso total de la partícula recubierta, dependiendo de los materiales de recubrimiento y soluciones seleccionadas.

El grosor de la capa de membrana o el tipo de polímero seleccionado depende del perfil de liberación deseado, y se optimiza para lograr un perfil de liberación in vitro, que se prevé se basa sobre las correlaciones in vitro/in vivo y los resultados del estudio de eficacia. Preferiblemente, el perfil de liberación proporciona un bolo de fármaco de liberación inmediata y extendida del fármaco a una tasa relativamente constante durante un período de tiempo extendido (12 horas o más). La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la presente invención puede comprender una población de microesferas, que sólo proporciona un perfil de liberación extendida. Alternativamente, puede consistir de una población de microesferas de IR que proporciona un componente de bolo de corta duración (liberación sostenida) de la dosis al recubrir opcionalmente microesferas de IR con una mezcla de polímeros insolubles en agua y solubles en agua en una relación de 95/5 a 70/30.

La invención también proporciona un método para fabricar una forma de dosificación de metilfenidato de liberación modificada que tiene una mezcla de dos poblaciones de microesferas que comprende las etapas de:

1. recubrir una partícula inerte tal como una esfera de azúcar y almidón con metilfenidato y un aglutinante polimérico y recubrir dicha partícula de núcleo en capas de fármaco con un recubrimiento de sello para formar microesferas de IR, en las que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), para formar microesferas de IR, que pueden estar presentes en la forma de dosificación unitaria para actuar como una dosis de bolo;

2. recubrir dicha partícula con una solución o suspensión plastificada de un polímero insoluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua e insolubles en agua, recubrir dichas microesferas con un recubrimiento de sello, en las que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y curado a altas temperaturas (por ejemplo, 50°-70°C) durante 4 a 12 horas, para formar microesferas de liberación extendida (ER); y

3. cargar en cápsulas de gelatina dura microesferas de (1) y/o (2) en una relación de microesferas de 20IR/80SR a 40IR/60SR, cada cápsula contiene 10 a 40 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Se puede utilizar un medio solvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para la preparación de fármacos que contienen partículas de núcleo. El tipo de aglutinante formador de película que se utiliza para unir el fármaco soluble en agua a la esfera de azúcar inerte no es crítico pero usualmente se utilizan aglutinantes solubles en agua, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua. Se pueden utilizar aglutinantes tales como polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), polisacáridos tales como dextrano, almidón de maíz a concentraciones de 0.5 a 5% en peso. La sustancia de fármaco puede estar presente en esta formulación de recubrimiento hasta 55% en peso, preferiblemente hasta aproximadamente 40% en peso, y aún más preferiblemente hasta aproximadamente 20% en peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación de recubrimiento.

Los polímeros que controlan la tasa de disolución adecuados para incorporación en la formulación para producir microesferas de ER se seleccionan del grupo que consiste de etilcelulosa (o por ejemplo, Aquacoat® ECD-30), copolímeros neutros con base en etilacrilato y metilmetacrilato, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que tienen grupos de amonio cuaternario, copolímero de acetato de polivinilo/ácido crotonico y combinaciones de los mismos.

Los polímeros que controlan la tasa de disolución utilizados en formar las membranas usualmente se plastifican. Ejemplos representativos de plastificantes que se pueden utilizar para plastificar las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trimetilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados y similares o mezclas de los mismos. El plastificante puede comprender aproximadamente 3 a 30% en peso y más normalmente aproximadamente 10 a 25% en peso con base en el polímero. El plastificante se selecciona con base en los sólidos totales en el sistema de recubrimiento (disueltos o dispersos) y depende del polímero o polímeros y la naturaleza del medio de recubrimiento. En general, éste estará entre 5 y 40 por ciento en peso con base en el peso total del sistema de recubrimiento.

Las características de liberación de la microesferas de IR opcionalmente se pueden modificar adicionalmente para proporcionar una dosis de bolo de corta duración (liberación sostenida). La microesferas de IR en esta realización se recubren con una mezcla de un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa y un polímero soluble en agua tal como HPMC de bajo peso molecular, HPC, metilcelulosa, polietilenglicol (PEG) a un grosor de 1% en peso hasta 5% en peso dependiendo del solvente o formulación de recubrimiento a base de dispersión en látex utilizados. La relación de polímero insoluble en agua a polímero soluble en agua normalmente puede variar desde 95:5 hasta 70:30.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formulaciones de dosificación de acuerdo con la invención.

#### Ejemplos

Cápsulas de Clorhidrato de Metilfenidato de Liberación Modificada (MR), un fármaco para ADD o ADHD, consisten de una mezcla de dos grupos de microesferas: El primer grupo se menciona como microesferas de liberación inmediata (IR). Se diseñan microesferas de IR para proporcionar una carga o dosis de bolo al liberar todo el clorhidrato de metilfenidato dentro de la primera hora, preferiblemente dentro de los primeros 30 minutos. El segundo grupo se menciona como las Microesferas de Liberación Extendida (ER). Se diseñan las microesferas de ER para liberar el metilfenidato lentamente durante un periodo de 10 a 12 horas.

En una realización preferida, se preparan microesferas de IR al agregar HCl de Metilfenidato a una solución de aglutinante acuosa, preferiblemente una solución de PVP. Las esferas de azúcar se recubren con la solución de fármaco y luego se secan. Las partículas que contienen fármaco se recubren con un recubrimiento de sello de HPMC (Opadry Clear) para formar microesferas de IR de acuerdo con la invención. Las características de liberación de la microesferas de IR se pueden modificar al recubrir opcionalmente las microesferas de IR con una mezcla de un polímero soluble en agua tal como HPMC y un polímero insoluble en agua tal como etilcelulosa.

Se producen las microesferas de ER al aplicar una capa de recubrimiento de membrana de liberación extendida (con un polímero que controla la tasa de disolución tal como etilcelulosa) y luego un recubrimiento de sello sobre las microesferas de IR. Los dos grupos de microesferas cuando se cargan en cubiertas de cápsula en una relación adecuada producirán el perfil de liberación in vitro objetivo que a su vez resultará en las concentraciones en plasma

requeridas para proporcionar inicio de acción rápido y eficacia durante diversas horas en la escuela a la que van niños con ADD o ADHD

Ejemplo 1:

5

Se agregó lentamente HCl de Metilfenidato (200 g) a una solución acuosa (aproximadamente 15% de sólidos) de polivinilpirrolidona (10 g de Povidona K-30) y se mezclaron bien. Las esferas de azúcar con malla de 25-30 (770 g) se recubrieron con la solución de fármaco en un granulador de lecho fluido Versa Glat. Los gránulos que contienen fármaco se secaron, y primero se aplicó un recubrimiento de sello de Opadry Clear (20 g) para producir microesferas de IR. Se producen microesferas de ER al tomar microesferas de IR y recubrirlas con el polímero que controla la tasa de disolución. Un recubrimiento de etilcelulosa plastificado se aplicó a las partículas de metilfenidato (893 g) al pulverizar Aquacoat® ECD-30(233 g) y sebacato de dibutilo (16.8 g). Una formulación de recubrimiento de sello externo (20 g) de Opadry se rocía sobre las partículas activas recubiertas. Las partículas recubiertas se curaron a 60°C durante 12 horas de tal manera que las partículas de polímero se unen para formar una membrana suave sobre microesferas de ER.

10

15

Las microesferas de IR y ER luego se cargan en cápsulas de gelatina dura utilizando una Máquina de Llenado de Cápsula MG con tolvas de llenado de microesfera dobles. Tres tandas clínicas, cápsulas de HCl de Metilfenidato de MR, 25 mg (microesferas de 20 IR/80 ER), 25 mg (microesferas de 30 IR/70 ER) y 25 mg (microesferas de 40 IR/60 ER), se fabricaron, probaron, y liberaron para bioestudios piloto. Los perfiles de disolución de estas cápsulas se presentan en la Tabla 1 que muestra el aumento de tasas de liberación con aumento de fracción de microesfera de IR en la cápsula finalizada.

20

Tabla 1: Datos de disolución para el Ejemplo 1

Tiempo, horas	(Microesferas de 20 IR/80 ER)	(Microesferas de 30 IR/70ER)	(Microesferas de 40 IR/60 ER)
0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	24.5%	31.6%	42.1%
2.0	29.8%	37.4%	48.3%
4.0	57.8%	59.0%	66.3%
8.0	79.2%	76.3%	83.5%
12.0	89.1%	84.6%	88.2%

25

Ejemplo 2:

Con el fin de evaluar la biodisponibilidad de los suministros clínicos piloto fabricados como se describe en el Ejemplo 1 y para establecer correlaciones in vitro/in vivo, se condujo un estudio biológico aleatorizado, de etiqueta abierta de seis periodos cruzado en 24 sujetos saludables, de los cuales 18 sujetos completaron el estudio. Los regímenes de tratamiento incluyen una dosis oral única de (A) un comprimido de IR de 10 mg de IR de Ritalin®, (B) un comprimido de 10 mg de Ritalin a 0 y 4 horas, (C) un comprimido de SE de 20 mg de Ritalin®, (D) una cápsula de MR de 25 mg (20 IR/80 microesferas de ER), (E) una cápsula de MR de 25 mg (30 IR/70 microesferas de ER), y (F) una cápsula de MR de 25 mg (microesferas de 40 IR/60 ER). Se hicieron evaluaciones farmacocinéticas al medir concentraciones de metilfenidato en plasma en serie después de administración de cada formulación. Cada uno de los tratamientos administrados resulta en un único perfil de concentración en plasma promedio (Figura 1). Los tratamientos A, B, y C parecen tener procesos de tasa de eliminación similares. Por el contrario, los tratamientos D, E, y F parecen tener procesos de tasa de eliminación similares pero más lentos, lo que implica que la eliminación de metilfenidato luego de la administración de los tratamientos D, E, y F se limitan por la tasa de liberación de la cápsula de MR. Con base en los resultados del estudio, el tratamiento F cumplió con los requisitos de intervalo de confianza de bioequivalencia con el Tratamiento C, la formulación de SR de metilfenidato de 20 mg, sugiere la necesidad de una tasa de liberación más rápida de la forma de dosificación fabricada de acuerdo con la presente invención.

30

35

40

Ejemplo 3:

Se agregó lentamente HCl de Metilfenidato (1.168.4 g) a una solución de polivinilpirrolidona (58.4 g de Povidona K- 30) en 7.536 g de agua purificada y se mezclaron bien. Las esferas de azúcar con malla de 25-30 (4.500 g) se recubrieron con la solución de fármaco en un granulador de lecho fluido Gatt GPCG 5. Los gránulos que contienen fármaco se secaron, y primero se aplicó un recubrimiento de sello de Opadry Clear (121.7 g) en 1.400 g de agua purificada. Se aplicó el recubrimiento de polímero que controla la tasa de disolución a las partículas activas (4.500 g) al pulverizar una dispersión de Aquacoat ECD (1.187.4 g) y sebacato de dibutilo (85.5 g) en 199.5 de agua purificada. Una formulación de recubrimiento de sello externa (Opadry) (101.8 g) en 1.170.7 g de agua purificada se pulverizó sobre las partículas activas recubiertas. Las partículas recubiertas se curaron a 60°C durante 12 horas de tal manera que se unieron los polímeros para producir microesferas de ER.

45

50

Una tanda de microesferas de IR (Tamaño de tanda: 5.535.6 g) en carga de fármaco al 10% también se preparó al seguir el anterior procedimiento. Las cápsulas de MR de metilfenidato, tanda de 20 mg (30 IR/70 ER) (6000 cápsulas de tamaño #3), que contiene 6.0 mg de Microesferas de IR y 14 mg de Microesferas de ER se fabricaron utilizando equipo de llenado de cápsula MG2 Futura. De forma similar, se fabricaron cápsulas de HCl de Metilfenidato de MR, tanda de 20 mg (microesferas de 40 IR/60 ER).

Tabla 2: Datos de disolución para el Ejemplo 3

Tiempo, horas	(Microesferas de 30 IR/70ER)	(Microesferas de 40 IR/60 ER)
0.0	0.0	0.0
1.0	33.4%	41.3%
2.0	44.9%	50.9%
4.0	66.2%	69.6%
8.0	87.1%	89.2%
12.0	97.1%	98.0%

Ejemplo 4:

10

15

20

Se realizó un estudio aleatorizado cruzado de seis vías en 24 niños sanos con ADHD (Protocolo MAI 1001-02) utilizando 20 mg cápsulas de MR (Microesferas de 30 IR/70 ER y Microesferas de 40 IR/60 ER del Ejemplo 3) y 2 x 20 mg dosificados a los niños en la condición alimentada en comparación con el Ritalin IR 10 mg dosificado dos veces. Los perfiles en plasma se obtuvieron en una comparación de doble ciego, aleatorizada, cruzada de dos veces al día de IR y el placebo en la etapa 1 y dos dosis de dos cápsulas de MR en la etapa 2 en 24 niños sanos. Los niños recibieron cápsulas de MR (microesferas de 30 IR/70 y microesferas de 40 IR/60 del Ejemplo 3, dosis única y dobles) y un régimen de dosificación de comprimidos de Ritalin IR (10 mg dos veces al día). Las concentraciones de metilfenidato en plasma promedio versus perfiles de tiempo se presentan en la Figura 2. Se estableció una correlación de nivel A entre la liberación in vitro y la absorción in vivo con un coeficiente de correlación de  $r^2 = 0.98$  y una pendiente de casi 1, según las directrices de la FDA, Guía para la Industria: Formas de Dosificación Oral de Liberación Extendida.

Ejemplo 5:

25

30

35

40

Se agregó lentamente HCl de Metilfenidato (11.7 kg) a una solución acuosa de polivinilpirrolidona (500 g de Povidona K-30) y se mezclaron bien. Las esferas de azúcar con malla de 25-30 (38.5 kg) se recubrieron con la solución de fármaco en un equipo de lecho fluido, Aire de Fluido FA 0300. Los gránulos que contienen fármaco se secaron, y primero se aplicó un recubrimiento de sello de Opadry Clear (2% p/p) en agua purificada. El recubrimiento de polímero que controla la tasa de disolución se aplicó a las partículas activas (8.6% p/p) al pulverizar una dispersión de Aquacoat ECD y sebacato de dibutilo. Se aplicó un recubrimiento de sello externo de Opadry Clear (2% p/p) sobre las partículas activas recubiertas. Las partículas recubiertas se curaron a 60°C durante 12 horas de tal manera que se unieron los polímeros para producir microesferas de ER. También se preparó una tanda de microesfera de IR (Tamaño de tanda: 50.4 kg) a aproximadamente 10% de carga de fármaco al seguir el anterior procedimiento. Las cápsulas de MR de metilfenidato, cápsulas de 20 mg en tamaño #3, que contienen 6.0 mg de microesferas de IR y 14 mg de microesferas de ER se fabricaron utilizando un equipo de llenado de cápsula MG Futura. De forma similar, también se fabricaron cápsulas de HCl de Metilfenidato de MR, 10 mg (30 IR/70 microesferas de ER) y 30 mg (30 IR/70 microesferas de ER). Los datos de estabilidad iniciales y hasta de 18 meses a 30°C/60% de RH y hasta datos de estabilidad de 6 meses a 40°C/75% de RH para cápsulas de MR, 20 mg, se presentaron respectivamente, en las Figuras 3 y 4. Los productos de cápsula de 10 y 30 mg cápsula en la relación de 30 IR/70 microesferas de ER también han demostrado ser física y químicamente estables.

Ejemplo 6:

45

50

Se agregó lentamente HCl de Metilfenidato (2.336.8 g) a una solución acuosa de polivinilpirrolidona (116.8 g Povidone K-30) en 14.072 g de agua purificada y se mezclaron bien. Las esferas de azúcar con malla de 25-30 (9.000 g) se recubrieron con la solución de fármaco en un granulador de lecho fluido Gatt GPCG 5. Los gránulos que contienen fármaco se secaron, y primero se aplicó un recubrimiento de sello de Opadry Clear (243.4 g) en 2.800 g de agua purificada. Se aplicó el recubrimiento de polímero que controla la tasa de disolución a las partículas activas (9.500 g) al pulverizar una solución de etilcelulosa y ftalato de dietilo en 98/2 acetona/agua. Las microesferas de ER recubiertas se curaron a 60°C durante 4 horas. Se prepararon microesferas de IR al seguir el anterior procedimiento. Las microesferas de IR y ER se cargaron en cápsulas en una relación de microesferas de 30 IR/70 ER.

Reivindicaciones

1. Sistema de suministro de fármaco de clorhidrato de metilfenidato de liberación modificada que comprende una multitud de microesferas de IR (liberación inmediata) y ER (liberación extendida) cargadas en cápsulas en una relación de 10 microesferas de IR/90 ER a 50 microesferas de IR/50 ER cada una de dichas microesferas de IR y ER contiene aproximadamente 5 a 20% p/p de clorhidrato de metilfenidato, en el que la microesfera de IR es una partícula de núcleo de azúcar inerte en capas con metilfenidato que contiene un aglutinante a una concentración de 0.5 a 5% en peso, dicha partícula en capas adicionalmente se cubre con un recubrimiento de sello en una cantidad de hasta 4% p/p, y en el que la microesfera de ER comprende una microesfera de IR recubierta con un recubrimiento polimérico que controla la tasa de disolución en una cantidad desde 5 hasta 25% en peso con base en el peso total de la partícula recubierta, la microesfera de ER se recubre con sello en una cantidad de hasta 4% p/p, en la que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
2. El sistema de suministro de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el recubrimiento polimérico que controla la tasa de disolución en la microesfera de ER es en una cantidad desde 5 hasta 10% p/p.
3. El sistema de suministro de fármaco de la reivindicación 1 o 2, en el que la tasa de disolución que controla el polímero sobre la microesfera de ER se selecciona del grupo que consiste de etilcelulosa, copolímeros neutros con base en etilacrilato y metilmetacrilato, y copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que tienen grupos de amonio cuaternario.
4. El sistema de suministro de fármaco de la reivindicación 3, en el que el polímero que controla la tasa de disolución es etilcelulosa.
5. El sistema de suministro de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se plastifica el polímero que controla la tasa de disolución.
6. El sistema de suministro de fármaco de la reivindicación 5, en el que el polímero que controla la tasa de disolución comprende aproximadamente 3 a 30% en peso de plastificante con base en el polímero.
7. El sistema de suministro de fármaco de cualquier reivindicación precedente, en el que el aglutinante se selecciona del grupo que comprende: polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), dextrano y almidón de maíz.
8. El sistema de suministro de fármaco de la reivindicación 5 o 6, en el que las microesferas de ER se fabrican mediante microesferas de IR que contienen metilfenidato de recubrimiento de membrana con una formulación de etilcelulosa insoluble en agua que controla la tasa de disolución como una solución o una dispersión acuosa para una ganancia de peso de no más de 10% p/p.
9. El sistema de suministro de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el plastificante se selecciona del grupo que consiste de sebacato de dibutilo, citrato de trimetilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo, triacetina y mezclas de los mismos.
10. El sistema de suministro de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicha cápsula comprende 10 a 40 mg de metilfenidato como una de sal clorhidrato que consiste de microesferas de IR y ER en una relación de 20/80 a 40/60.
11. El sistema de suministro de fármaco de la reivindicación 10, en el que las microesferas de IR y ER tienen una relación de 30/70.
12. Un método para elaborar un sistema de suministro de fármaco para el clorhidrato de metilfenidato como se define en la reivindicación 1 que comprende:
  - a. preparar una partícula de núcleo en capas de fármaco que comprende una composición que forma película de metilfenidato soluble en agua;
  - b. recubrir dicha partícula de núcleo en capas de fármaco con un recubrimiento de sello para formar microesferas de IR, en las que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC);
  - c. recubrir microesferas de IR con un polímero que controla la tasa de disolución insoluble en agua de una dispersión acuosa o una solución en acetona/agua para formar microesferas de ER;
  - d. recubrir microesferas de ER con un recubrimiento de sello, en la que el recubrimiento de sello es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); en la que el peso del recubrimiento de polímero que controla la disolución es desde 5 hasta 25% en peso con base en el peso total de las microesferas de ER; y

e. producir cápsulas de MR al llenar las cápsulas en una relación desde aproximadamente 20 IR/80 ER hasta 40 IR/60 ER para proporcionar una dosis por cápsula de MR desde aproximadamente 10 mg hasta 40 mg.

5 13. El método de la reivindicación 12 en el que dicho polímero que controla la tasa de disolución es una formulación de etilcelulosa plastificada.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13 en el que dicha relación es aproximadamente 30 IR/70 ER.



Concentraciones en plasma promedio del grupo de protocolo de estudio de metilfenidato # MAI-100-01

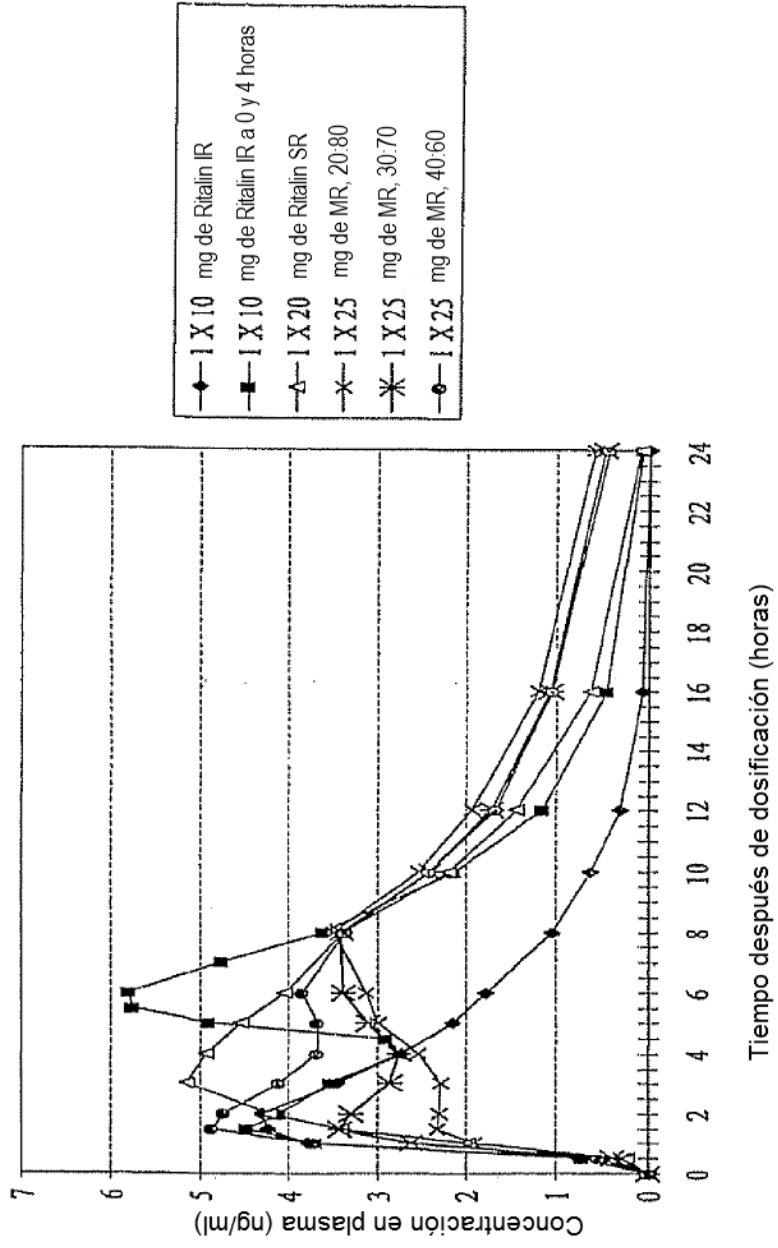


Fig. 1

Protocolo de estudio de concentraciones en plasma promedio geométricos del grupo #MAI 1001-02

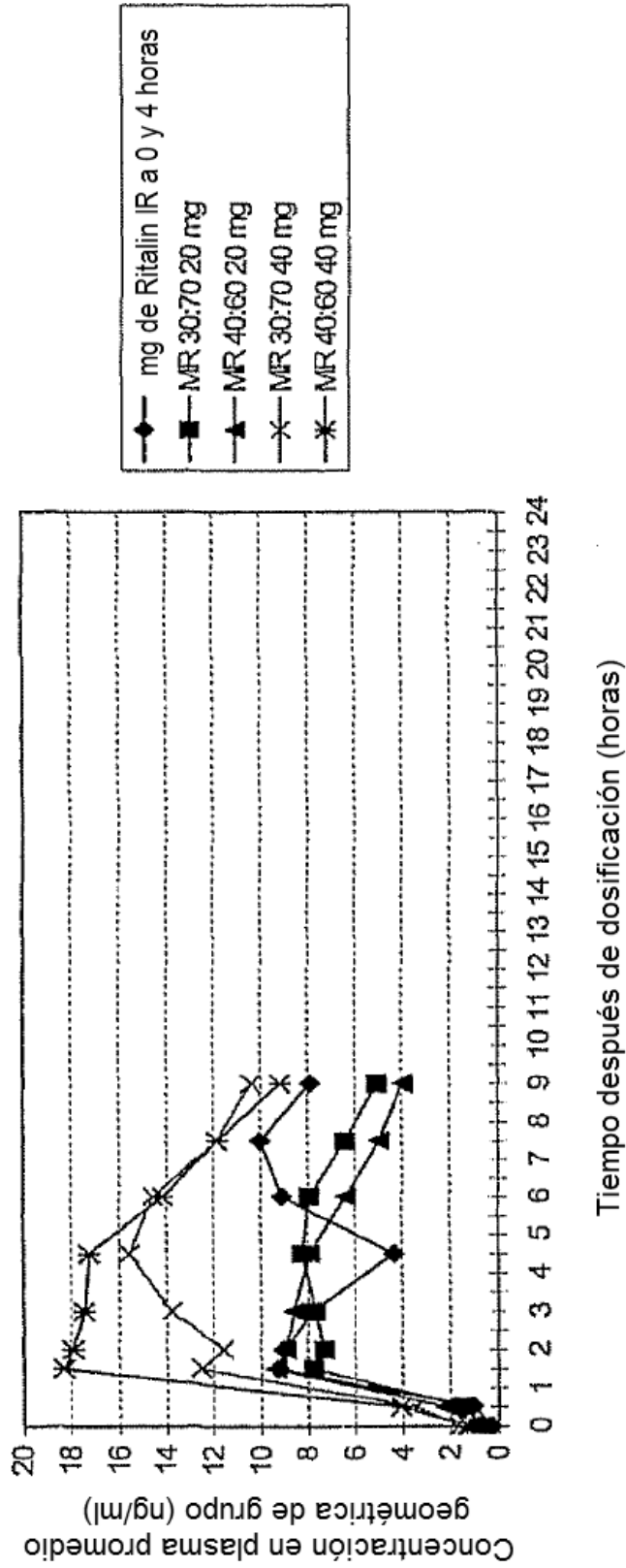


Fig. 2

Metadatos de MR de 20 mg  
30°C/ 60% de HR

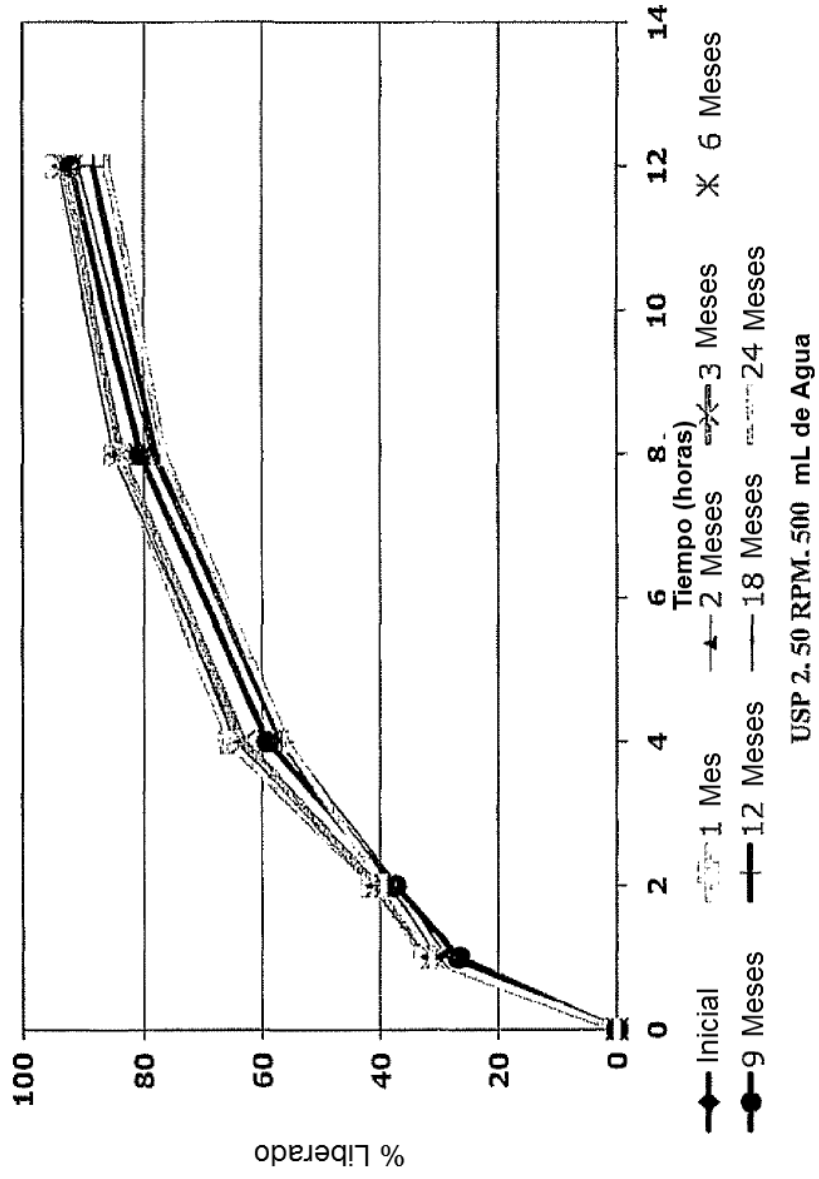


Fig. 3

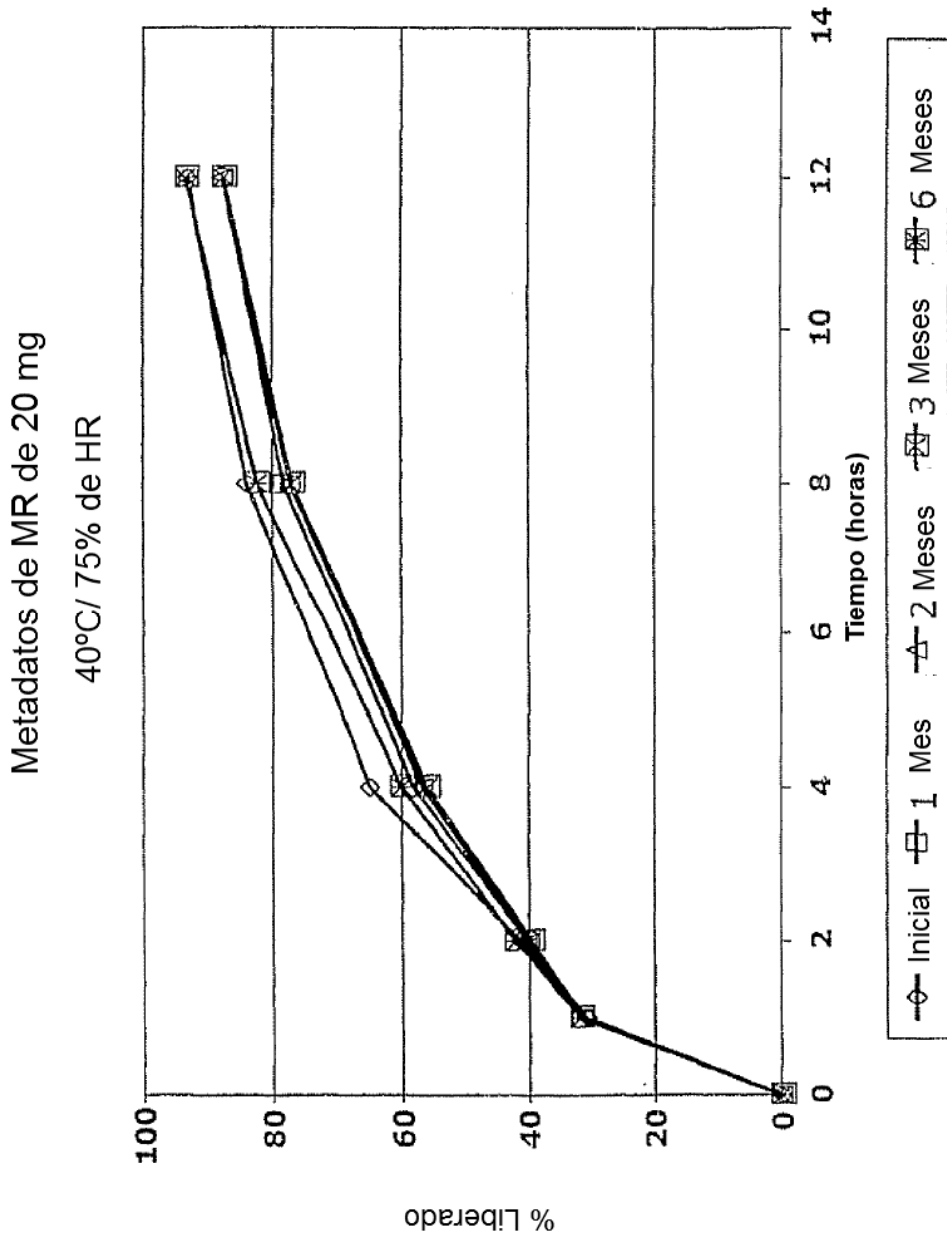


Fig. 4