

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 127**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

**A61K 31/4458** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2007 E 12156190 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2457563**

54 Título: **Formas de dosificación sólidas de liberación modificada de orden cero**

30 Prioridad:

**09.05.2006 US 798889 P**

**01.11.2006 US 856226 P**

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

**26.07.2017**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)**

**675 McDonnell Boulevard**

**Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**RASTOGI, SUNEEL KUMAR;**

**MEADOWS, JUSTIN CLARK y**

**GUPTA, VISHAL KUMAR**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 627 127 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

Formas de dosificación sólidas de liberación modificada de orden cero

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración de un amplio intervalo de agentes farmacéuticos hidrosolubles a una velocidad de liberación de orden cero, y a un proceso para fabricar las mismas. Más específicamente, la invención se refiere a comprimidos de liberación modificada que tienen un núcleo de matriz que contiene clorhidrato de metilfenidato rodeado de un recubrimiento de liberación modificada.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

Las formas de dosificación de liberación modificada, que se conocen bien en la técnica, liberan su contenido de fármaco gradualmente y durante un periodo de tiempo extendido después de que el fármaco se ponga en contacto con una solución acuosa (por ejemplo, disolución *in vitro*), o con el fluido gastrointestinal (*in vivo*). Estas formas de dosificación son deseables en el tratamiento de diversas enfermedades debido a que la concentración deseada de fármaco *in vivo* se mantiene durante periodos de tiempo más grandes en comparación con formas de dosificación de liberación inmediata, permitiendo una dosificación menos frecuente.

20 Para muchas formulaciones de liberación extendida, la velocidad de liberación de fármaco aumenta rápidamente seguido de una velocidad disminuida de liberación de fármaco. Este tipo de liberación de fármaco se categoriza como liberación de primer orden. Tales formulaciones pueden no producir niveles de concentración uniformes del fármaco en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado.

30 Las formas de dosificación de liberación de orden cero también se conocen en la técnica. La frase "liberación de orden cero", "disolución de orden cero" o "velocidad de orden cero" se refiere a una velocidad de liberación de un fármaco de la forma de dosificación sólida después de entrar en contacto con un medio acuoso, que es uniforme o casi uniforme independiente de la concentración de fármaco en la forma de dosificación durante un periodo de tiempo dado. Las formas de dosificación de liberación de orden cero habitualmente permiten una frecuencia de dosificación reducida en comparación con formas de dosificación menos sostenidas o liberadas más desigualmente, mejorando de esta manera la conformidad del paciente. Las formas de dosificación con liberación de orden cero proporcionan generalmente un valor terapéutico máximo con mínimos efectos secundarios. Aunque tales formas de dosificación son desventajosas, ha sido difícil formular agentes farmacéuticos altamente solubles en agua en una forma de dosificación tal debido a que los agentes son susceptibles a un fenómeno conocido como "vaciado de la dosis". Las formas de dosificación pueden liberar el fármaco rápidamente a una alta concentración, "vaciando" eficientemente el fármaco en el torrente sanguíneo y potencialmente sobredosificando al paciente.

40 Los sistemas de matriz recubiertos se han ideado en un esfuerzo para lograr la liberación de orden cero de diversos agentes activos. Woodall et al., "Matrix Tablets Containing a Zero Order Dissolution Profile," The AAPS Journal, Vol. 7, N.º 2, Artículo W5253 (2005) informan de cinéticas de orden cero para un comprimido de matriz comprimida con una ganancia de peso del 3 % o el 5 % de celulosa de etilo. Porter et al., "Modified Release Matrix Tablets Coated with a Modified-Release Film Coating: Comparison of Regular Tablets with a Mini-tablet Multiparticulate System," AAPS PharmSci, Vol. 4, No. 4, Artículo T3352 (2002) describen núcleos de matriz que contienen maleato de clorfeniramina y HPMC, recubiertos con una dispersión de celulosa de etilo acuosa (SURELEASE™), modificada con un sistema polimérico hidrosoluble (OPADRY™), que se informan de exhibir cinéticas de orden cero. El documento US 4.309.405 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un núcleo que contiene un fármaco, un recubrimiento de sellado que rodea al núcleo y un recubrimiento de azúcar que rodea al núcleo recubierto con el sello.

55 El núcleo de matriz de una forma de dosificación de liberación modificada normalmente se prepara mediante un proceso de granulación en húmedo. La granulación en húmedo puede implicar la molienda de los fármacos y otros ingredientes, la preparación de un aglutinante, la mezcla del aglutinante con los ingredientes molidos para formar una masa húmeda, el tamizado grueso de la masa húmeda, el secado de los gránulos, la mezcla de los gránulos tamizados con lubricantes u otros excipientes, la extrusión de la mezcla y la compresión para formar una forma de dosificación sólida. La granulación en húmedo es un proceso caro que consume tiempo que requiere muchas etapas de procesamiento y un equipo capital significativo.

60 La Patente de EE.UU. n.º 6.673.367 informa la liberación controlada de metilfenidato de perlas recubiertas con un recubrimiento de liberación sostenida producido por diversos métodos de granulación. Alternativamente, el metilfenidato HCl se mezcla con Lactosa DT, Metocel, talco, estearato de magnesio y opcionalmente Eudragit L 100-55 y se comprime directamente en un comprimido sin recubrir.

65 El metilfenidato y el clorhidrato de metilfenidato son psicoestimulantes prescritos para el tratamiento del Trastorno de

Déficit de Atención (TDA), el trastorno psiquiátrico más común en niños. El trastorno se caracteriza por incapacidad de atención e impulsividad y puede estar presente con hiperactividad (ADHD) así como problemas cognitivos y de aprendizaje. El mecanismo de acción del metilfenidato se cree que implica el bloqueo de la toma de niveles aumentados de dopamina extracelular y norepinefrina en los transportadores terminales de los nervios. El fármaco es un estimulante suave del sistema nervioso central con efectos más prominentes en las actividades mentales que en las habilidades motoras.

Se ha informado que las formas convencionales de metilfenidato exhiben niveles sanguíneos pico de 1 a 3 horas y tienen una vida media de 2 a 4 horas en adultos y niños. Las formulaciones de metilfenidato con características de liberación inmediata, tales como Ritalin™, se administran típicamente por la mañana y por la tarde para asegurar que un niño recibe una dosis adecuada durante un periodo de 8 a 12 horas. Esto requiere dosificar durante el día de colegio, que se evita preferentemente para mejorar la conformidad del paciente y los errores de dosificación potenciales. La conformidad del paciente puede ser un problema en los colegios que prohíben que los niños tomen medicaciones durante el día escolar o que requieran la administración solamente durante las horas que está presente una enfermera. Además, la rápida liberación del fármaco en el torrente sanguíneo resulta en una dosificación máxima durante un breve periodo del día con una disminución de la dosificación en lo sucesivo. Es más preferible una liberación sustancialmente más uniforme de tal manera que el fármaco afecte al niño esencialmente de forma consistente durante todo el día.

Está disponible en el mercado una forma de liberación sostenida de metilfenidato (Ritalin™ SR), pero se ha informado ser menos eficaz en el manejo del comportamiento temprano por la mañana y no es más eficaz que las formas de dosificación inmediata tales como Ritalin™.

Los efectos secundarios adversos del uso del metilfenidato incluyen hipertensión, taquicardia, angina, artralgia, discinesia, fiebre, erupción cutánea o urticaria, trombocitopenia, visión borrosa u otros cambios en la visión, convulsiones, calambres musculares, síndrome de Tourette, psicosis tóxica o pérdida de peso. Los efectos a largo plazo del metilfenidato en niños no están bien establecidos. De esta manera, es deseable mantener una concentración plasmática más consistente en el torrente sanguíneo durante el transcurso de un día escolar para evitar tales efectos secundarios. También es deseable limitar el uso del fármaco a las horas en las que se necesita más para limitar adicionalmente el riesgo de efectos secundarios.

Existe una necesidad de una forma de dosificación oral de liberación de orden cero de clorhidrato de metilfenidato u otros fármacos solubles en agua con una liberación de 6 a 10 horas de un fármaco para la administración una vez al día.

### Sumario de la invención

Brevemente, la presente invención se dirige a una forma de dosificación sólida que comprende un núcleo de matriz, un recubrimiento de liberación modificada y un sobre-recubrimiento. El núcleo de matriz comprende un material hidrófobo y un agente farmacéutico hidrosoluble. El recubrimiento de liberación modificada rodea el núcleo de matriz y comprende un polímero hidrófobo y un agente formador de poros hidrófilo. El sobre-recubrimiento rodea al recubrimiento de liberación modificada, donde el sobre-recubrimiento comprende un agente farmacéutico y un polímero hidrosoluble y donde el sobre-recubrimiento está presente en una ganancia de peso del 2 a aproximadamente el 25 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de orden cero durante un periodo de al menos cuatro horas después de la administración a un sujeto.

Otro aspecto de la invención se dirige a un método para fabricar una forma de dosificación sólida mezclando un material hidrófobo, de aproximadamente el 2 al 14 % en peso de un agente farmacéutico hidrosoluble, una carga opcional, un modificador de la liberación opcional, un lubricante opcional y un deslizante opcional para formar una mezcla, comprimir la mezcla para formar un núcleo de matriz, recubrir el núcleo de matriz con un recubrimiento de liberación modificada que rodea el núcleo de matriz, secar el recubrimiento de liberación modificada para formar la forma de dosificación sólida, recubrir la forma de dosificación sólida con un sobre-recubrimiento, donde el sobre-recubrimiento comprende un polímero hidrosoluble y un agente farmacéutico y donde el sobre-recubrimiento está presente en una ganancia de peso de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 25 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida. El recubrimiento de liberación modificada comprende un polímero hidrófobo y un agente formador de poros hidrófilo. La forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de orden cero durante un periodo de al menos cuatro horas después de la administración a un sujeto.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una gráfica que representa el porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo para comprimidos de núcleo de matriz sin recubrir, como se describe en el ejemplo de referencia 1.

La Figura 1B es un gráfico de  $\ln(100\% \text{ de clorhidrato de metilfenidato disuelto})$  como una función de tiempo que

indica la liberación del fármaco de primer orden para los comprimidos sin recubrir.

La Figura 2A es una gráfica que representa el porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo para comprimidos recubiertos (etil celulosa:hipromelosa - 70:30), como se describe en el ejemplo de referencia 1.

5 La Figura 2B es un gráfico de ln (100 % de clorhidrato de metilfenidato disuelto) como una función de tiempo que indica la liberación del fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos (etil celulosa:hipromelosa - 70:30).

La Figura 3 es una gráfica que representa el porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 2 para comprimidos de núcleo de matriz sin recubrir.

10 La Figura 4A es una gráfica del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 2 para comprimidos recubiertos (etil celulosa:hipromelosa - 70:30) que contienen behenato de glicerilo.

La Figura 4B es un gráfico de ln (100 % de clorhidrato de metilfenidato disuelto) como una función de tiempo que indica la liberación del fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos del 6 % al 8 % que contienen behenato de glicerilo.

15 La Figura 5A es una gráfica del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 3 para los comprimidos recubiertos (etil celulosa:hipromelosa - 80:20).

La Figura 5B es un gráfico de ln (100 % de clorhidrato de metilfenidato disuelto) como una función de tiempo que indica la liberación del fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos de liberación modificada del 4 % (etil celulosa:hipromelosa - 80:20).

La Figura 6 es una gráfica del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 4 para los comprimidos recubiertos de etil celulosa:hipromelosa 95:5.

25 Las Figuras 7 y 8 son gráficas del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 5 para los comprimidos recubiertos con sello de hipromelosa al 4 % (etil celulosa:hipromelosa - 70:30).

La Figura 9 es una gráfica del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 5 para los comprimidos recubiertos con sello de hipromelosa al 4 % (etil celulosa:triacetina:hipromelosa - 70:3,5:26,5).

30 Las Figuras 10 y 11 son gráficas de friabilidad como una función de la dureza para comprimidos con núcleo de matriz sin recubrir como se describe en el ejemplo de referencia 6, en las que el 0,80 % es el límite USP para 100 revoluciones.

Las Figuras 12 y 13 son gráficas del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo de referencia 6 para comprimidos de núcleo de matriz sin recubrir de diversas durezas formados bajo diversas fuerzas de compresión.

Las Figuras 14 y 15 son gráficas del porcentaje de clorhidrato de metilfenidato disuelto como una función del tiempo, como se describe en el ejemplo 1 para comprimidos recubiertos de clorhidrato de metilfenidato.

#### 40 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una forma de dosificación de liberación sostenida de un ingrediente farmacéutico altamente soluble en agua, tal como metilfenidato o una sal del mismo, que exhibe cinética de orden cero después de la disolución. Una forma tal de dosificación elimina la necesidad de una dosificación dos veces al día, mejora la probabilidad de conformidad del paciente y establece una dosificación del fármaco sustancialmente consistente a lo largo de su periodo de eficacia de 6 a 10 horas después de la administración. También previene o minimiza el riesgo del vaciado de dosis y la sobredosis accidental por una disolución inapropiada de la forma de dosificación. En el caso improbable de que un recubrimiento en la forma de dosificación se rompa, la liberación del fármaco del núcleo todavía se controla por el material hidrófobo en la matriz. Además, la forma de dosificación sólida puede prepararse fácilmente en condiciones ambientales con mínimas etapas de procesamiento y requerimientos de equipo.

La forma de dosificación sólida de la invención comprende un núcleo de matriz, un recubrimiento de barrera opcional, un recubrimiento de liberación modificada y un sobre-recubrimiento. El núcleo de matriz está comprendido por un agente farmacéuticamente activo hidrosoluble, un material hidrófobo y excipientes opcionales tales como cargas, modificadores de la liberación, lubricantes y deslizantes. Si un recubrimiento de barrera no está presente el recubrimiento de liberación modificado rodea al núcleo de matriz. El recubrimiento de liberación modificada está comprendido por un polímero hidrófobo, un agente formador de poros hidrófilo y un plastificador opcional. La frase "agentes formadores de poros" incluye materiales que pueden disolverse, extraerse o lixiviarse del recubrimiento de liberación modificada en el medio de uso.

60 En una realización de la invención, la forma de dosificación sólida incluye un recubrimiento de barrera que rodea al núcleo de matriz. El recubrimiento de barrera, también descrito en el presente documento como un recubrimiento de sellado, está comprendido por un polímero hidrosoluble y sirve como una barrera entre el agente farmacéuticamente activo en el núcleo de matriz y el recubrimiento de liberación modificada. Se ha descubierto que una barrera tal puede ser eficaz manteniendo la integridad del comprimido de matriz así como el recubrimiento de liberación modificada en un comprimido sometido a condiciones de almacenamiento convencionales, como se describe

adicionalmente en el ejemplo de referencia 3.

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención proporcionan la liberación de orden cero del agente farmacéutico después de la disolución. Cuando la forma de dosificación se expone a fluidos gastrointestinales u otros, el fluido difunde a través del recubrimiento de liberación modificada, disolviendo el agente formador de poros hidrófilo para formar poros o canales en el recubrimiento de liberación modificada. El fluido continúa difundiendo a través del recubrimiento de barrera (si está presente) y el núcleo de matriz, disolviendo el agente farmacéutico embebido en el núcleo de matriz. El agente farmacéutico viaja a través de los poros en el recubrimiento de liberación modificada fuera de la forma de dosificación.

El núcleo de matriz incluye un agente farmacéuticamente activo, un material hidrófobo y cargas opcionales, modificadores de liberación, lubricantes y deslizantes. El agente farmacéuticamente activo dentro del núcleo de matriz puede ser cualquier compuesto farmacológicamente activo soluble en agua. Los ejemplos de tales agentes activos adecuados en la presente invención incluyen antihistaminas, antibióticos, agentes antituberculosis, agentes colinérgicos, antimuscarínicos, simpatomiméticos, agentes simpatolíticos, fármacos autonómicos, preparaciones de hierro, hemostáticos, fármacos cardíacos, agentes hipertensores, vasodilatadores, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de opio, anticonvulsivos, tranquilizantes, estimulantes, barbituratos, sedantes, expectorantes, antieméticos, fármacos gastrointestinales, antagonistas de metales pesados, agentes antitiroideos, relajantes del músculo liso genitourinario y vitaminas. Los principios activos solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfato de abacavir, Aciclovir, ácido aminocaproico, alendronato sódico, clorhidrato de amitriptilina, anfetamina, acetaminofeno, alopurinol, amoxicilina, atenolol, sulfato de atropina, azitromicina, basalacida, clorhidrato de benceprilo, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de burpropiona, buformina, calaciclovir, captoprilo, cefprozilo, clorhidrato de cetiricina, cimetidina, ciprofloxacina, clindamicina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de clonidina, bisulfato de clopidogrel, cloxacilina sódica, fosfato de codeína, colchicinas, ciclofosfamida, citrato de dietilcarbamazina, diltiazem, doxiciclina, doxepina, DL-metionina, eprosartano, clorhidrato de etambutol, etosuximida, eritromicina, fexofenadina, sulfato ferroso, clorhidrato de fluoxetina, fluvastatina, fosonopril sódico, gabapentina, clorhidrato de hidralazina, bitartrato de hidrocodona, clorhidrato de hidroxicina, hidroxiiurea, sulfato de indinavir, isoniazida, mononitrato de isosorbida, lactobioanto, lamuvidina, clorhidrato de levamisol, levofloxacina, lisinopril, losartano potásico, clorhidrato de metformina, metilfenidato, clorhidrato de metilfenidato, tartrato de metoprolol, clorhidrato de minociclina, montelukast sódico, naproxeno sódico, bromuro de neoestigmina, nicotinamida, niacina, nifurtimox, clorhidrato de nortriptilina, olanzepina, cloruro de oxibutinina, penicilamina, penicilina V potásica, feniloína sódica, fenformina, pramipexol, pravastatina sódica, cloruro potásico, fosfato de primacina, prometacina, clorhidrato de prometacina, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de pseudoefedrina, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de quinapril, cetiapina, ramiprilo, clorhidrato de ranitidina, reboksetina, risedronato sódico, maleato de rosiglitazona, sildenafil, valproato sódico, sulfato de salbutamol, stavudina, sumanirol, succinato de sumatriptano, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de tetraciclina, maleato de timolol, clorhidrato de tramadol, clorhidrato de valaciclovir, vancomicina, clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de verapamilo, warfarina sódica o combinaciones de los mismos. Los fármacos altamente solubles en agua, tales como el metilfenidato y sus sales incluyendo clorhidrato de metilfenidato, se benefician la mayoría de formas de dosificación de la invención. El agente farmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 16 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 11 % en peso.

El material hidrófobo dentro del núcleo de matriz actúa como un agente de retardo de la velocidad de liberación. El material hidrófobo puede ser cualquier material hidrófobo no hinchable. Los ejemplos no limitantes de materiales hidrófobos adecuados incluyen un glicérido (por ejemplo, behenato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo o triacetato de glicerilo), aceite de ricino hidrogenado, un aceite vegetal hidrogenado, una celulosa insoluble en agua (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, nitrocelulosa, diacetato de celulosa o triacetato de celulosa), una cera o una sustancia tipo cera (por ejemplo, cera de carnauba, cera de ésteres de cetilo, cera de abejas, cera de ricino, cera emulsionante catiónica, cera emulsionante de cetrimida, una cera emulsionante, cera microcristalina, una cera no iónica, una cera emulsionante no iónica, parafina, cera de petróleo, cera de ceresina de petróleo, cera de esperma de ballena, cera blanca o cera amarilla), una grasa, un aceite, un ácido grasero, un emulsionante, un almidón modificado, un alcohol graso, una proteína (por ejemplo, ceína), shellac o un polímero (por ejemplo, una poliolefina, un poliuretano, un polivinilcloruro, un acetato de polivinilo, un polímero de ácido acrílico, un polímero de ácido metacrílico). Estos y otros materiales hidrófobos adecuados se describen en Kibbe, Authur H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a Ed. (2000) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. (1990). Preferentemente el material hidrófobo es etil celulosa, tal como AQUALON™ T10 EC y/o behenato de glicerilo, tal como COMPRITOL™ 888 ATI. El material hidrófobo está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 12 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 19 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso.

El núcleo de matriz también puede incluir un modificador de la liberación para modificar la velocidad de liberación del agente farmacéutico del núcleo de matriz. Los modificadores de liberación ejemplares incluyen, pero no se limitan a, celulosas hidrófilas (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, carboximetil hidroxietil celulosa, etil hidroxietil celulosa, etil metil  
 5 celulosa, hidroxietil metil celulosa o hidroximetil propil celulosa); sacáridos (por ejemplo, pululano, dextrano, sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, lactosa, manosa, galactosa o sorbitol); polisacáridos (por ejemplo, polidextrosa, goma guar, hidroxipropil guar, alginato, polisorbato, goma xantana o carboximetil hidroxipropil guar), polivinilpirrolidona y ceína. Los modificadores de liberación preferidos incluyen hidroxipropil celulosa de alta viscosidad (KLUCEL™ HXF) e hidroxipropil celulosa de baja viscosidad (KLUCEL™ EF). Cuando se incluye, el  
 10 modificador de la liberación está presente en una cantidad hasta aproximadamente el 40 % en peso, de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 17 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 14 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso. En algunas realizaciones, el modificador de liberación está  
 15 presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 17 % en peso.

El núcleo de matriz de las formas de dosificación sólidas de la presente invención puede incluir al menos una carga farmacéuticamente aceptable como un excipiente. El término "cargas" como se usa en el presente documento significa las cargas o los aglutinantes que se usan para la producción farmacéutica ordinaria e incluye excipientes  
 20 que facilitan el flujo y la compresión de materiales en polvo y dan resistencia a las formas de dosificación sólidas. Los siguientes son ejemplos no limitantes de cargas adecuadas para su uso en el núcleo de matriz de la presente invención: celulosa microcristalina, citrato sódico, fosfato dicálcico, dióxido de silicio coloidal, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, lactitol, dextrosa, acacia, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietilcelulosa, almidón y almidón pregelatinizado, prefiriéndose celulosa  
 25 microcristalina, tal como PROSOLV™ HD90, en algunas realizaciones. La carga puede estar presente en una cantidad de hasta el 75 % del peso total del núcleo de matriz sin recubrir. El contenido de la carga en el núcleo de matriz puede aumentarse o disminuirse en base a diversos factores tales como carga de agente activo, solubilidad de agente activo y perfil de liberación deseado. Cuando se incluye una carga, la carga está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %, preferentemente de aproximadamente el  
 30 50 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 50 % en peso a aproximadamente el 65 % en peso o incluso de aproximadamente el 50 % en peso a aproximadamente el 58 % en peso.

El núcleo de matriz de la forma de dosificación sólida de la presente invención puede incluir además al menos un lubricante farmacéuticamente aceptable como un excipiente. El término "lubricante" como se usa en el presente documento incluye excipientes que reducen la fricción, el calor y el desgaste cuando se aplican como un recubrimiento de superficie a partes que se mueven dentro del equipo usado para fabricar las matrices, tales como  
 35 punzones y troqueles. Los lubricantes adecuados incluyen, bien individualmente o en combinación, un glicérido (por ejemplo, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888 ATO), trimiristato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, triestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo estearatos de magnesio, calcio, aluminio, cinc y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Serotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato sódico; acetato sódico; fumarato sódico; DL-leucina; polietilenglicol (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato sódico; lauril sulfato sódico; y lauril sulfato magnésico. El lubricante se selecciona más preferentemente del grupo que  
 40 consiste en sales de ácido esteárico tales como estearato cálcico y estearato magnésico, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. El estearato magnésico es un lubricante particularmente preferido. El lubricante se selecciona más preferentemente del grupo que consiste en sales de ácido esteárico tales como estearato cálcico y estearato magnésico, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. El estearato magnésico es un lubricante particularmente preferido. Cuando está presente, la cantidad de lubricante en el núcleo de matriz es de  
 50 aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso.

El núcleo de matriz también puede incluir un deslizante para mejorar el flujo de la mezcla a través de la tolva usada para formar las matrices. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal (tal como Cab-O-Sil™, M5), silicato de aluminio, talco, celulosa en polvo, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, caolín, monoestearato de glicerol, estearatos metálicos tales como estearato magnésico, dióxido de titanio y almidón. El dióxido de silicio coloidal es un deslizante preferido. Cuando está presente, la cantidad de deslizante en el núcleo de matriz es de  
 60 aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso.

Otros excipientes para su uso en el núcleo de matriz, tales como colorantes, sabores, edulcorantes y estabilizantes, se conocen en la técnica farmacéutica y pueden usarse en composiciones de la presente invención.  
 65

En algunas realizaciones, el núcleo de matriz comprende de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 % en peso del material hidrófobo, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 25 % en peso del agente farmacéutico soluble en agua, hasta aproximadamente el 5 % en peso de lubricante, hasta aproximadamente el 75 % en peso de carga, hasta aproximadamente el 25 % en peso de modificador de liberación y hasta aproximadamente el 10 % en peso de deslizante. En algunas realizaciones distintas, el núcleo de matriz comprende de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 40 % en peso del material hidrófobo, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 16 % en peso del agente farmacéutico soluble en agua, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 3 % en peso de lubricante, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 70 % en peso de carga, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 20 % en peso de modificador de liberación y hasta aproximadamente el 7 % en peso de deslizante. En aún realizaciones distintas, el núcleo de matriz comprende de aproximadamente el 19 a aproximadamente el 39 % en peso del material hidrófobo, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 11 % en peso del agente farmacéutico soluble en agua, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 2 % en peso de lubricante, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 58 % en peso de carga, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 17 % en peso de modificador de liberación y hasta aproximadamente el 4 % en peso de deslizante.

El recubrimiento de barrera de la forma de dosificación sólida, si se incluye, comprende un polímero hidrosoluble y agentes anti-pegajosidad opcionales o agentes potenciadores de la viscosidad opcionales. El polímero soluble en agua del recubrimiento de barrera puede ser cualquier polímero soluble en agua y es preferentemente un polímero altamente soluble en agua. Los materiales adecuados para su uso como el recubrimiento de barrera incluyen hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil hidroxietil celulosa, etilhidroxi etil celulosa, etil metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroximetil propil celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, un óxido de polialquileno, un polialquilen glicol, un polímero de ácido acrílico, un copolímero de acetato de vinilo, un polisacárido, un copolímero de ácido metacrílico o un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter. En una realización, el recubrimiento de barrera contiene hipromelosa. Cuando está presente, el recubrimiento de barrera se usa en una cantidad que es una ganancia de peso de aproximadamente el 2,0 % en peso a aproximadamente el 6,0 % en peso del peso total del núcleo de matriz sin recubrir, preferentemente de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 3,5 % en peso a aproximadamente el 4,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de barrera puede incluir un agente anti-pegajosidad para reducir la aglomeración del recubrimiento durante la aplicación. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-pegajosidad para su uso en el recubrimiento de barrera incluyen talco, monoestearato de glicerilo, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico y mezclas de los mismos. Cuando está presente, la cantidad de agente anti-pegajosidad en el recubrimiento de barrera es de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso basándose en el peso total del recubrimiento de barrera.

Otros excipientes para su uso en el recubrimiento de barrera, tales como modificadores de la viscosidad, se conocen en la técnica farmacéutica y pueden usarse en composiciones de la presente invención.

El recubrimiento de liberación modificada incluye un polímero hidrófobo, un agente formador de poros hidrófilo y agentes plastificantes y anti-pegajosidad adicionales. Cualquier polímero hidrófilo puede usarse en el recubrimiento de liberación modificada de la forma de dosificación sólida. Se prefieren polímeros no hinchables. Los polímeros hidrófobos adecuados para su uso en el recubrimiento de liberación modificada en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etil celulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, nitrocelulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, polimetilmetacrilato, polietilacrilato, poliácridatos, polimetacrilatos tales como Eudragit™ (un copolímero de metacrilato de amonio disponible de Rohm Pharma, Darmstadt, Alemania), polivinilcloruro, polietileno, polipropileno, poliisobuteno, politrimetilammonioetilmetacrilato o un polímero o copolímero en bloque de los mismos. El polímero hidrófobo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 70 % en peso del peso total del recubrimiento de liberación modificada, preferentemente de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 55 % en peso.

La etil celulosa es un polímero hidrófobo preferido para su uso en el recubrimiento de liberación modificada. La etil celulosa puede ser una dispersión de etil celulosa que contiene etil celulosa, un plastificante adecuado y estabilizantes. Un ejemplo de una clasificación adecuada de dispersión de etil celulosa está disponible de Colorcon, Inc. de West Point, Pa., bajo la marca SURELEASE™, que contiene aproximadamente un 25 % de sólidos en peso.

Cualquier agente formador de poros hidrófilo puede usarse en el recubrimiento de liberación modificada y puede ser un sólido o un líquido. Los agentes formadores de poros adecuados incluyen, pero no se limitan a, un polímero (por ejemplo, polivinilpirrolidona, un óxido de polialquileno o un polialquilenglicol), una celulosa o un éter de celulosa (por ejemplo hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil hidroxietil celulosa, etil hidroxietil celulosa, etil metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, hidroximetil celulosa o hidroximetil propil celulosa), una proteína, un derivado de proteína, un sacárido (por ejemplo, pululano, dextrano, sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, lactosa, manosa, galactosa o sorbitol), un polisacárido (por ejemplo, povidona, goma guar, hidroxipropil guar, alginato, goma xantana o carboximetil

hidroxipropil guar), una sal de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, cloruro sódico, bromuro sódico, cloruro potásico, sulfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico o citrato sódico). El agente formador de poros hidrófilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 95 % en peso del peso total del recubrimiento de liberación modificada, preferentemente de aproximadamente el 40 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 45 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso.

Preferentemente, el agente formador de poros es una hidroxialquil alquil celulosa, carboximetil celulosa o una sal del mismo, tal como hidroxietil metil celulosa, hipromelosa, carboximetil celulosa o carboximetil celulosa sódica. Lo más preferentemente, el componente hidrosoluble es hipromelosa, tal como OPADRY™ (disponible de Colorcon, West Point, Pa.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación modificada puede incluir cualquier agente anti-pegajosidad para reducir la aglomeración del recubrimiento durante la aplicación. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-pegajosidad para su uso en el recubrimiento de liberación modificada incluyen talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico y mezclas de los mismos. Cuando está presente, la cantidad del agente anti-pegajosidad en el recubrimiento de liberación modificada es de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso basado en el peso total del recubrimiento de liberación modificada.

En una realización, el recubrimiento de liberación modificada incluye SURELEASE™ (disponible de Colorcon) como el polímero hidrófobo y OPADRY™ (disponible de Colorcon) como el agente formador de poros. Se ensayaron relaciones en peso de 70:30, 80:20, 90:10 y 95:5 de SURELEASE™ a OPADRY™, pero los recubrimientos con igual a o más del 80 % de SURELEASE™ mostraron una liberación variable para algunos recubrimientos. Cuando los núcleos se recubren con etil celulosa e hipromelosa en relaciones menos de 80:20, se logra un perfil de liberación de fármaco deseado con características de orden cero.

En algunos casos, el recubrimiento de liberación modificada contiene de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 70 % en peso del polímero hidrófobo, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 95 % en peso del agente formador de poros hidrófilo, hasta aproximadamente el 40 % en peso de plastificante y hasta el 50 % en peso de agente anti-pegajosidad. En otros casos, el recubrimiento de liberación modificada contiene de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 60 % en peso del polímero hidrófobo, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 80 % en peso del agente formador de poros hidrófilo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35 % en peso de plastificante y hasta el 20 % en peso de agente anti-pegajosidad. En aún otros casos, el recubrimiento de liberación modificada contiene de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 55 % en peso del polímero hidrófobo, de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 75 % en peso del agente formador de poros hidrófilo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30 % en peso de plastificante y hasta el 10 % en peso de agente anti-pegajosidad.

En una realización de la invención, la relación en peso del polímero hidrófobo al agente formador de poros hidrófilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1 y preferentemente de aproximadamente 1,25:1 a aproximadamente 2,33:1,

En los resultados del ejemplo de referencia 3, se descubrió que el recubrimiento polimérico de mezclas de polímeros de etil celulosa hidrófoba y de hipromelosa hidrófoba son susceptibles al agrietamiento de la película. Esto puede resultar en cambios en el perfil de disolución tras el almacenamiento. El agrietamiento de la película puede superarse impartiendo flexibilidad al recubrimiento de liberación modificada y/o añadiendo plastificante. SURELEASE™ y OPADRY™ contienen ambos algo de plastificante. Sin embargo, se añade una cantidad adicional de al menos aproximadamente un 4, un 5, un 6, un 7, un 8, un 9 o un 10 % en peso de plastificante o más para prevenir que el recubrimiento se agriete en condiciones de almacenamiento, como se muestra por los resultados del Ejemplo de referencia 3. Puede usarse cualquier plastificante para recubrimientos de comprimidos. Los plastificantes ejemplares son triacetina, abietato de metilo, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, adipato de diisooctilo, oleato de amilo, ricinoleato de butilo, benzoato de bencilo, ésteres de butilo y glicol de ácidos grasos, carbonato de butil diglicol, oleato de butilo, estearato de butilo, adipato de di(β-metoxietilo), sebacato de dibutilo, tartrato de dibutilo, adipato de diisobutilo, adipato de dihexilo, di(2-etil butirato) de trietilenglicol, di-(2-etil hexoato) de polietilenglicol, monolaurato de dietilenglicol, éster de polietileno monomérico, éster metílico hidrogenado de rosina, oleato de metoxietilo, estearato de butoxietilo, glicolato de butil ftalil butilo, tributirato de glicerol, dipelargonato de etilenglicol, β-(p-terc-amilfenoxi)etanol, β-(p-terc-butilfenoxi)etanol, β-(p-terc-butilfenoxietil)-acetato, bis-β-(p-terc-butilfenoxidietil)éter, alcanfor, un hidrocarburo basado en petróleo, ftalato de diamilo, (diamilfenoxi)etanol, óxido de difenilo, hidrobietilalcohol, becolina, acetiltributilcitrato, polietilenglicol, aceite de ricino soplado o triacetato de glicerilo. En una realización el plastificante fue triacetina. Cuando está presente, la cantidad de plastificante añadido en el recubrimiento de liberación es de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso del peso total del recubrimiento de liberación modificada, preferentemente de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso. Cuando está presente, la cantidad de plastificante total en el recubrimiento de liberación es de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso.

La forma de dosificación sólida de la invención incluye un sobre-recubrimiento para proporcionar una explosión de dosis inicial de un agente activo. El sobre-recubrimiento contiene cualquier agente farmacéuticamente activo, un polímero soluble en agua, un agente anti-pegajosidad opcional, un plastificante opcional, un estabilizante opcional y un agente potenciador de la viscosidad opcional. El sobre-recubrimiento, se aplica al comprimido de núcleo de matriz recubierto de liberación modificada, opcionalmente recubierto de barrera y rodea al recubrimiento de liberación modificada. Los ejemplos de tales agentes activos incluyen cualquier fármaco insoluble en agua, así como cualquier fármaco soluble en agua tales como aquellos listados anteriormente con respecto al agente activo del núcleo de matriz. En algunos casos, se prefiere un agente activo soluble en agua en el sobre-recubrimiento. En algunas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo dentro del sobre-recubrimiento es el mismo agente activo que se incluye en el núcleo de matriz. En otras realizaciones, el agente farmacéuticamente activo dentro del sobre-recubrimiento es diferente del agente activo que se incluye en el núcleo de matriz.

En algunas realizaciones, el agente activo no es altamente soluble en agua y forma una suspensión en lugar de una solución con el polímero soluble en agua. El tamaño de partícula del agente activo y cualquier otro componente sin disolver en tal suspensión de sobre-recubrimiento puede estar en el intervalo de las micras para minimizar el asentamiento de estos componentes en la suspensión y para mantener una suspensión homogénea.

El polímero soluble en agua del sobre-recubrimiento puede ser cualquier polímero soluble en agua y es preferentemente un polímero altamente soluble en agua. Los materiales adecuados para su uso en el sobre-recubrimiento incluyen hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil hidroxietil celulosa, etilhidroxi etil celulosa, etil metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroximetil propil celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, un óxido de polialquileno, un polialquilen glicol, un polímero de ácido acrílico, un copolímero de acetato de vinilo, un polisacárido, un copolímero de ácido metacrílico o un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter. En algunas realizaciones, el sobre-recubrimiento contiene hipromelosa. El sobre-recubrimiento se usa en una cantidad que es una ganancia de peso de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso del peso total de la forma de dosificación sólida sobre recubierta, preferentemente de aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 12 % en peso y más preferentemente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso.

El sobre-recubrimiento puede contener un plastificante. Puede usarse cualquier plastificante para recubrimientos de comprimidos. Los plastificantes ejemplares son aquellos descritos anteriormente para el sobre-recubrimiento. En algunas realizaciones, el plastificante es triacetina o polietilenglicol. Cuando está presente, la cantidad de plastificante en el sobre-recubrimiento es de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso del peso total del sobre-recubrimiento.

En algunas realizaciones, el sobre-recubrimiento puede incluir un agente anti-pegajosidad para reducir la aglomeración del recubrimiento durante la aplicación. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-pegajosidad para su uso en el sobre-recubrimiento incluyen talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico y mezclas de los mismos. Cuando está presente, la cantidad de agente anti-pegajosidad en el sobre-recubrimiento es de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso basado en el peso total del recubrimiento.

El sobre-recubrimiento puede incluir un estabilizante opcional para minimizar o prevenir la degradación del agente farmacéuticamente activo en el sobre-recubrimiento. Puede usarse cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que minimice la degradación del agente farmacéuticamente activo en el sobre-recubrimiento. Por ejemplo, puede usarse un compuesto ácido tal como ácido clorhídrico o ácido fumárico para estabilizar el agente activo cuando el agente activo es más estable en pH ácido. Por ejemplo, puede usarse un ácido para estabilizar metilfenidato. Un experto en la materia identificaría rápidamente los estabilizantes adecuados para los agentes activos particulares de las formas de dosificación de la invención. Cuando está presente, la cantidad de estabilizante en el sobre-recubrimiento es de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso basado en el peso total del sobre-recubrimiento.

El sobre-recubrimiento puede incluir también un agente potenciador de la viscosidad opcional para reducir el asentamiento del agente activo en el sobre-recubrimiento, particularmente cuando el sobre-recubrimiento se aplica como una suspensión en lugar de como una solución. Los ejemplos no limitantes de agentes potenciadores de la viscosidad para su uso en el sobre-recubrimiento incluyen un azúcar (dextrosa, glucosa y sacarosa), un derivado de celulosa tal como carboximetilcelulosa sódica o cálcica e hidroxipropil celulosa, un polisacárido, una pectina, agar, carragenina, una goma hidrófila tal como goma acacia, goma guar, goma arábica y goma xantana, ácido alginico, un alginato, dextrano, una resina de carbómero y mezclas de los mismos. Cuando está presente, la cantidad de agente potenciador de la viscosidad en el sobre-recubrimiento es de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso basado en el peso total del sobre-recubrimiento.

Cuando la forma de dosificación sólida se sobre recubre como se describe en el presente documento, la velocidad de liberación del fármaco ya no es de orden cero cuando se usa el mismo fármaco dentro del núcleo de matriz en el sobre-recubrimiento. Cuando se usa un fármaco diferente en el núcleo de matriz que el que se usa en el sobre-recubrimiento, la velocidad de liberación del fármaco del fármaco dentro del núcleo de matriz es de orden cero, pero

la velocidad de liberación del fármaco del fármaco en el sobre-recubrimiento ya no es de orden cero.

En algunas realizaciones, el sobre-recubrimiento contiene de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 77 % en peso del agente farmacéutico, de aproximadamente el 23 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso del polímero soluble en agua, hasta aproximadamente el 50 % en peso del agente anti-pegajosidad, hasta aproximadamente un 10 % en peso del estabilizante y hasta aproximadamente un 20 % en peso del agente potenciador de la viscosidad. En otros casos, el sobre-recubrimiento incluye de aproximadamente el 36 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso del agente farmacéutico, de aproximadamente el 55 % en peso a aproximadamente el 64 % en peso del polímero soluble en agua, hasta aproximadamente el 5 % en peso del agente anti-pegajosidad, hasta aproximadamente el 1 % en peso del estabilizante y hasta aproximadamente el 2 % en peso del agente potenciador de la viscosidad.

En algunas realizaciones, la relación en peso del polímero soluble en agua al agente farmacéutico en el sobre-recubrimiento es de aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 3,0:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,8:1.

El núcleo de matriz, el sobre-recubrimiento, el recubrimiento de liberación modificada y/o el recubrimiento de barrera pueden incluir excipientes convencionales adicionales conocidos en la técnica. A través de la selección y la combinación de excipientes, pueden proporcionarse formas de dosificación sólidas que exhiben un rendimiento mejorado con respecto a, entre otras propiedades, eficacia, biodisponibilidad, tiempo de eliminación, estabilidad, seguridad, perfil de disolución, perfil de desintegración y/u otras propiedades farmacocinéticas, químicas y/o físicas. Donde la composición se formula como un comprimido, la combinación seleccionada de excipientes proporciona comprimidos que pueden exhibir mejora, entre otras propiedades, en el perfil de disolución, la dureza, la resistencia al aplastamiento y/o la friabilidad.

Las formas de dosificación sólidas pueden formularse en una diversidad de estructuras físicas o formas, incluyendo comprimidos, pastillas para chupar y comprimidos encapsulados. No es necesaria una geometría especializada del núcleo de matriz en la presente invención. El núcleo de matriz puede estar en cualquier forma conocida en la industria farmacéutica y adecuada para el transporte de fármacos, tales como en forma esférica, cilíndrica o cónica. Se prefieren los comprimidos.

Las formulaciones de metilfenidato de la presente invención pueden administrarse a niños y adultos y tienen preferentemente una duración de la acción de aproximadamente 6 horas y no más de aproximadamente 10 horas. La formulación de metilfenidato de la invención debe tomarse a la hora del desayuno y se diseña para eliminar la necesidad de dosificación en el colegio o el trabajo durante la hora del almuerzo. Si un paciente requiere más de 10 horas de tratamiento por día debe tomarse en la comida una dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata. Si el paciente requiere un tratamiento de 24 horas debe darse a la hora de comer una dosis adicional de la formulación de la invención.

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención se fabrican por un método sencillo en condiciones ambientales sin el uso de equipamiento de fabricación caro. Otros métodos, tales como la granulación en húmedo, son más caros, consumen más tiempo, implican más excipientes y requieren más equipo capital. El método proporciona la facilidad de fabricación y la liberación de fármaco de una forma sustancialmente lineal durante un periodo de tiempo extendido. El método comprende mezclar el material hidrófobo, de aproximadamente el 4 al 14 % en peso del agente farmacéutico hidrosoluble, la carga opcional, el modificador de liberación opcional, el lubricante opcional y el deslizante opcional para formar una mezcla y comprimir la mezcla para formar un núcleo de matriz. En una realización, la mezcla comprende no más de aproximadamente el 9, el 10, el 11, el 12 o el 13 % en peso del agente farmacéutico soluble en agua. La mezcla puede formarse y/o comprimirse en condiciones ambientales. Cualquier método convencional de compresión directa es adecuado para preparar el núcleo de matriz.

Si la forma de dosificación va a incluir un recubrimiento de barrera, el núcleo de matriz se recubre con un polímero soluble en agua, opcionalmente mezclado con un agente anti-pegajosidad, para formar un recubrimiento de barrera que rodea al núcleo de matriz. Los métodos de recubrimiento se conocen bien en la técnica. Después de que se haya secado el recubrimiento de barrera, se recubre con el recubrimiento de liberación modificada. Una vez que se ha secado el recubrimiento de liberación modificada, la forma de dosificación puede almacenarse. La forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de orden cero durante un periodo de al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas después de la administración a un sujeto. Si no se incluye un recubrimiento de barrera, el recubrimiento de liberación modificada se aplica al núcleo de matriz y se seca para formar la forma de dosificación sólida.

Para incluir un sobre-recubrimiento en la forma de dosificación, el núcleo de matriz recubierto de liberación modificada se recubre con una mezcla del agente farmacéuticamente activo soluble en agua, el polímero soluble en agua, el agente anti-pegajosidad opcional, el estabilizante opcional y el agente potenciador de la viscosidad opcional y se seca. Pueden usarse métodos de recubrimiento convencionales. La forma de dosificación sobre recubierta puede almacenarse.

En una realización, el agente farmacéutico activo se coloca en un aparato mezclador V con el material hidrófobo, la carga opcional, el modificador de liberación opcional, el lubricante opcional y el deslizante opcional y se mezcla durante varios minutos a condiciones ambientales. La mezcla se comprime usando una prensa de comprimidos Korsch PH 106 u otro equipo de formación de comprimidos convencional en condiciones ambientales sin uso de calor o disolvente para formar el núcleo de matriz. El núcleo de matriz después se recubre con el recubrimiento de barrera opcional y/o el recubrimiento de liberación modificada usando un recubridor Vector Hi o un aparato de recubrimiento comparable. Por ejemplo, el clorhidrato de metilfenidato se coloca en un mezclador V con etil celulosa y celulosa microcristalina silicificada y se mezcla durante cinco minutos. En lo sucesivo, se añade dióxido de silicio coloidal como un deslizante y la mezcla se mezcla durante otros cinco minutos. La mezcla se comprime usando una prensa de comprimidos Korsch PH 106 en condiciones ambientales. El núcleo de matriz resultante después se recubre con un recubrimiento de hipromelosa opcional y/o un recubrimiento de liberación modificada que contiene hipromelosa, etil celulosa y triacetina opcional usando un recubridor Vector-Hi.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Debe apreciarse por aquellos expertos en la materia que las técnicas desveladas en los ejemplos que siguen representan enfoques a los que los inventores han encontrado funcionar bien en la práctica de la invención y de esta manera pueden considerarse que constituyen ejemplos de modos para su práctica.

#### Ejemplo de Referencia 1

Se colocó clorhidrato de metilfenidato en un mezclador V con etil celulosa, hidroxipropil celulosa y celulosa microcristalina silicificada y se mezcló durante cinco minutos. En lo sucesivo, se añadió estearato magnésico como un lubricante y la mezcla se mezcló durante otros cinco minutos. Después, la mezcla se comprimió usando una prensa de comprimidos Korsch PH 106 en condiciones ambientales para formar un núcleo de matriz. El núcleo de matriz contenía los ingredientes en la tabla a continuación.

Ingrediente	Peso (mg)
Metilfenidato HCl	21
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ HXF)	25
Etil celulosa (AQUALON™ T10 EC)	75
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	126,5
Estearato magnésico	2,5
Total	250

El clorhidrato de metilfenidato fue el agente farmacéutico soluble en agua, la etil celulosa fue el material hidrófobo, la hidroxipropil celulosa de alta viscosidad fue el modificador de la velocidad, la celulosa microcristalina silicificada fue una carga y el estearato magnésico se usó como un lubricante.

En un ejemplo (proporcionado para fines de referencia solamente), los comprimidos no se recubrieron. Las características de liberación de los comprimidos se ensayaron colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 1A y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. La Figura 1B es un gráfico de  $\ln(100\% \text{ de clorhidrato de metilfenidato disuelto})$  como una función del tiempo e indica la liberación de fármaco de primer orden para los comprimidos de núcleo de matriz sin recubrir.

En otro ejemplo de referencia, los núcleos de matriz se recubrieron con un recubrimiento de liberación modificada que comprendía un 70 % de SURELEASE™ y un 30 % de OPADRY™ (% p/p de contenido sólido). Los comprimidos se recubrieron con cantidades variables de recubrimiento, hasta el 8 % en peso basándose en la ganancia de peso del comprimido, y algunos comprimidos no se recubrieron. La cantidad preferida de recubrimiento para lograr un perfil de liberación de orden cero se determinó experimentalmente colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 2A y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. La Figura 2B es un gráfico de  $\ln(100\% \text{ de clorhidrato de metilfenidato disuelto})$  como una función del tiempo e indica la liberación de fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos.

#### Ejemplo de Referencia 2

Se produjo un núcleo de matriz de acuerdo con el método de producción del ejemplo de referencia 1. El núcleo de matriz contenía los ingredientes en la tabla a continuación.

Ingrediente	Peso (mg)
Metilfenidato HCl	21
Behenato de glicerilo (COMPRITOL™ 888 ATO)	31,25
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ EF)	12,25
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	185,25
Dióxido de silicio coloidal	5,0
Total	255

- 5 El clorhidrato de metilfenidato fue el agente farmacéutico soluble en agua, la hidroxipropil celulosa de baja viscosidad se usó como un modificador de la velocidad, el behenato de glicerilo se añadió tanto como material hidrófilo como un lubricante, la celulosa microcristalina silicificada fue una carga y el dióxido de silicio coloidal se usó como un deslizante.
- 10 En un ejemplo de referencia, los comprimidos no se recubrieron. Las características de liberación de los comprimidos se ensayaron colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 3 y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm.

En otro ejemplo de referencia, los núcleos de matriz se recubrieron con un recubrimiento de liberación modificada que comprendía un 70 % de SURELEASE™ y un 30 % de OPADRY™ (% p/p de contenido sólido). Los comprimidos se recubrieron con cantidades variables de recubrimiento, hasta el 8 % en peso basándose en la ganancia de peso del comprimido, y algunos comprimidos no se recubrieron. La cantidad preferida de recubrimiento para lograr un perfil de liberación de orden cero se determinó experimentalmente colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 4A y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. La Figura 4B es un gráfico de  $\ln(100\% \text{ de clorhidrato de metilfenidato disuelto})$  como una función del tiempo e indica la liberación de fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos al 6 % y al 8 %.

### Ejemplo de Referencia 3

30 Después de que se formaran los núcleos de matriz del ejemplo de referencia 1, se recubrieron con un recubrimiento que comprende un 80 % de SURELEASE™ y un 20 % de OPADRY™ (% p/p de contenido sólido). Los comprimidos se recubrieron con cantidades variables de recubrimiento, hasta el 8 % en peso basándose en la ganancia de peso del comprimido, y algunos comprimidos no se recubrieron. La cantidad preferida de recubrimiento para lograr un perfil de liberación de orden cero se determinó experimentalmente colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 5A y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. La Figura 5B es un gráfico de  $\ln(100\% \text{ de clorhidrato de metilfenidato disuelto})$  como una función del tiempo e indica la liberación de fármaco de orden cero para los comprimidos recubiertos al 4 %. Se espera que los comprimidos que tienen un recubrimiento de polímero del 6 % o del 8 % mostrarían un perfil de liberación de orden cero si el ensayo se extendiera más allá de 12 horas.

### Ejemplo de Referencia 4

45 Después de que se formaran los núcleos de matriz del ejemplo de referencia 1, se recubrieron con un recubrimiento que comprende un 95 % de SURELEASE™ y un 5 % de OPADRY™ (% p/p de contenido sólido). Los comprimidos se recubrieron con cantidades variables de recubrimiento, hasta el 6 % en peso basándose en la ganancia de peso del comprimido, y algunos comprimidos no se recubrieron. La cantidad preferida de recubrimiento para lograr un perfil de liberación de orden cero se determinó experimentalmente colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en la Figura 6 y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. Se espera que los comprimidos que tienen un recubrimiento de polímero del 4, el 5 o el 6 %

mostrarían un perfil de liberación de orden cero si el ensayo se extendiera más allá de 12 horas.

### Ejemplo de Referencia 5

- 5 Los comprimidos de núcleo de matriz se prepararon como en el Ejemplo de referencia 1. Estos se recubrieron con una mezcla de etil celulosa e hipromelosa en una relación de 70:30 p/p. Los comprimidos se colocaron en un horno a una temperatura de 50 °C hasta 7 días. Se compararon los perfiles de disolución de los comprimidos antes y después del calentamiento en horno.
- 10 Los comprimidos de matriz sin recubrir proporcionaron un perfil de disolución con cinéticas de liberación de primer orden. Cuando estos comprimidos de matriz se recubrieron a una ganancia de peso total de al menos el 6 % en peso, se observó una velocidad de disolución del fármaco menor con características de orden cero. Sin embargo, cuando los comprimidos recubiertos se colocaron en un horno a 50 °C, la velocidad de disolución aumentó y la forma del perfil revertió a la cinética de primer orden. Esto es atribuible a la ruptura observada del recubrimiento del
- 15 polímero cerca de los bordes de la banda central de los comprimidos. Como resultado del fallo del recubrimiento, la forma del perfil de liberación del fármaco de los comprimidos recubiertos asumió la de las matrices del núcleo. La ruptura de la película polimérica puede ser un resultado de uno o más de los siguientes: (i) fragilidad de la película polimérica híbrida; (ii) expansión del núcleo del comprimido durante el calentamiento en el horno y/o disolución *in vitro*; y (iii) no uniformidad del grosor de la capa polimérica debido al recubrimiento preferencial en las caras superior
- 20 e inferior de la superficie del comprimido. Este efecto en el perfil de disolución se eliminó optimizando el nivel de plastificante, que aumentó la flexibilidad de la película. La uniformidad del grosor del recubrimiento se mejoró por el diseño apropiado de las herramientas de comprimido.

25 Otro medio para prevenir tal agrietamiento es aplicar un recubrimiento de barrera antes de la aplicación del recubrimiento de liberación modificada. El mismo aparato que se usó en los ejemplos anteriores se usó para aplicar el recubrimiento de barrera y después el recubrimiento de liberación modificada. Los comprimidos se recubrieron con un 4 % en peso de recubrimiento de barrera, basado en la ganancia de peso del núcleo de matriz, y bien un 4 % en peso o un 6 % en peso de recubrimiento de liberación modificada, basado en la ganancia de peso del comprimido, y algunos comprimidos no se recubrieron. En la Figura 8, los comprimidos recubiertos de liberación

30 modificada al 6 % bien estaban no curados (es decir, sin calentamiento a 50 °C), curados a 50 °C durante 1 día o curados a 50 °C durante 7 días. La cantidad preferida de recubrimiento para lograr un perfil de liberación de orden cero se determinó experimentalmente colocando comprimidos en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y

35 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en las Figuras 7 y 8 y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm. La observación visual reveló que el recubrimiento se mantenía intacto durante el proceso de disolución entero.

40 En otro ejemplo de referencia, se prepararon comprimidos que tienen un núcleo de matriz que incluye etil celulosa e hipromelosa en una relación de 1:3, un recubrimiento de liberación modificada y un recubrimiento de barrera como se describe anteriormente, excepto que el recubrimiento al 6 % de liberación modificada incluyó etil celulosa, triacetina e hipromelosa en una relación de 70:3,5:26,5. Los resultados se representan en la Figura 9. La adición de un plastificante al recubrimiento de liberación modificada aumentó la flexibilidad del recubrimiento en los

45 comprimidos curados a 50C.

### Ejemplo de Referencia 6

Se produjo un núcleo de matriz de acuerdo con el método de producción del ejemplo de referencia 1. El núcleo de matriz contenía los ingredientes en la tabla a continuación.

50

Ingrediente	Peso de Fórmula A (mg)	Peso de Fórmula B (mg)
Metilfenidato HCl	27	27
Behenato de glicerilo (COMPRITOL™ 888 ATO)	0	75
Etil celulosa (AQUALON™ T10 EC)	135	0
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ HXF)	45	0
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ EF)	0	15
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	90	183
Estearato magnésico	3	0
Total	300	300

La friabilidad de los comprimidos sin recubrir se ensayó usando un medidor de friabilidad a 100 revoluciones a diferentes valores de dureza para ambas formulaciones. Los resultados se muestran en las Figuras 10 y 11, donde

“kP” indica kilo libras, una unidad de fuerza para expresar la dureza o la resistencia al aplastamiento de los comprimidos farmacéuticos, y “kN” indica kilo Newtons, una unidad de fuerza de compresión.

Los comprimidos de núcleo de matriz preparados a diversas durezas y bajo diversas fuerzas de compresión se colocaron también en una solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % (pH 2,6). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en las Figuras 12 y 13 y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm.

#### Ejemplo de Referencia 7

Se prepararon núcleos de matriz como en el Ejemplo de referencia 1 que contenían los siguientes ingredientes. Tras la disolución, los núcleos de matriz mostraron una disolución similar a aquella informada para otros núcleos de matriz de la invención.

Ingrediente	Peso de Fórmula I (mg)	Peso de Fórmula II (mg)
Metilfenidato HCl	14	28
Etil celulosa (AQUALON™ T10 EC)	75	75
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ HXF)	25	25
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ EF)	0	40
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	133,5	228
Estearato magnésico	2,5	4
Total	250	400

#### Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos de núcleo de matriz que incluyen un recubrimiento de barrera y después se recubrieron con un recubrimiento de liberación modificada como se describe en los ejemplos de referencia anteriores. Estos comprimidos se sobre recubrieron con una solución de sobre-recubrimiento y se secaron. Los comprimidos sobre recubiertos se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento colorante y se secaron para formar el comprimido final. Las formulaciones se prepararon para contener los ingredientes como se muestra a continuación:

Ingrediente	Peso de Fórmula C (mg)	Peso de Fórmula D (mg)
<b>Núcleo de matriz</b>		
Metilfenidato HCl	21	21
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ HXF)	25	25
Etil celulosa (AQUALON™ T10 EC)	75	75
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	126,5	126,5
Estearato magnésico	2,5	2,5
<b>Recubrimiento de barrera</b>		
OPADRY™ TRANSPARENTE	10,4	10,4
<b>Recubrimiento de liberación modificada</b>		
SURELEASE™ TRANSPARENTE	11,6	20,3
Triacetina	0,6	1,0
OPADRY™ TRANSPARENTE	4,4	7,7
<b>Sobre-recubrimiento</b>		
Metilfenidato HCl	6	6
OPADRY™ TRANSPARENTE	9,8	10,5
<b>Recubrimiento de color</b>		
OPADRY™ II GRIS	9,1	9,5
Total	301,9	315,4

Ingrediente	Peso de Fórmula E (mg)	Peso de Fórmula F (mg)
<b>Núcleo de matriz</b>		
Metilfenidato HCl	42	42
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ HXF)	25	25
Etil celulosa (AQUALON™ T10 EC)	75	75
Hidroxipropil celulosa (KLUCEL™ EF)	40	40
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV™ HD90)	214	214
Estearato magnésico	4	4
<b>Recubrimiento de barrera</b>		
OPADRY™ TRANSPARENTE	16,7	16,7
<b>Recubrimiento de liberación modificada</b>		
SURELEASE™ TRANSPARENTE	16	34,1
Triacetina	0,9	2,0
OPADRY™ TRANSPARENTE	9,7	20,7
<b>Sobre-recubrimiento</b>		
Metilfenidato HCl	12	12
OPADRY™ TRANSPARENTE	16,3	17,6
<b>Recubrimiento de color</b>		
OPADRY™ II GRIS	14,6	15,6
Total	486,2	518,7

- Los comprimidos de Fórmulas E y F y de Fórmula C se colocaron en una solución acuosa de ácido clorhídrico al 0,1 % (pH 3,0). Se usó un aparato de paletas USP a 50 rpm para mezclar los comprimidos en solución ácida. Se usó un volumen total de 500 ml del medio de disolución. A 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas y 12 horas, se determinó la cantidad de clorhidrato de metilfenidato disuelta en cada prueba. Los resultados experimentales se representan en las Figuras 14 y 15 respectivamente y se determinaron a través de espectroscopía UV a 200 nm.
- 10 Cuando se introducen elementos de la presente invención o de la realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos “uno”, “una”, “el/la” y “dicho/dicha” se destinan a significar que son uno o más de los elementos. Las frases “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” se destinan a ser inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados.
- 15 En vista de lo anterior, se verá que los varios objetos de la invención se logran y otros resultados ventajosos se alcanzan.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que comprende:

5 un núcleo de matriz que comprende un material hidrófobo y un agente farmacéutico hidrosoluble; y un recubrimiento de liberación modificada que rodea el núcleo de matriz, donde el recubrimiento de liberación modificada comprende un polímero hidrófobo y un agente formador de poros hidrófilo; un sobre-recubrimiento que rodea al recubrimiento de liberación modificada, donde el sobre-recubrimiento comprende un agente farmacéutico y un polímero hidrosoluble y donde el sobre-recubrimiento está presente en una ganancia de peso del 2 al 25 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida; donde la forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de liberación de orden cero durante un periodo de al menos cuatro horas después de la administración a un sujeto.

15 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1 donde la forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de liberación de orden cero durante seis a diez horas después de la administración a un sujeto.

3. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el agente farmacéutico hidrosoluble comprende sulfato de abacavir, Aciclovir, ácido aminocaproico, alendronato sódico, clorhidrato de amitriptilina, anfetamina, acetaminofeno, alopurinol, amoxicilina, atenolol, sulfato de atropina, azitromicina, basalacida, clorhidrato de benceprilo, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de burpropiona, buformina, calaciclovir, captopril, cefprozilo, clorhidrato de cetiricina, cimetidina, ciprofloxacina, clindamicina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de clonidina, bisulfato de clopidogrel, cloxacilina sódica, fosfato de codeína, colchicinas, ciclofosfamida, citrato de dietilcarbamazina, diltiazem, doxiciclina, doxepina, DL-metionina, eprosartano, clorhidrato de etambutol, etosuximida, eritromicina, fexofenadina, sulfato ferroso, clorhidrato de fluoxetina, fluvastatina, fosonopril sódico, gabapentina, clorhidrato de hidralazina, bitartrato de hidrocodona, clorhidrato de hidroxicina, hidroxiourea, sulfato de indinavir, isoniazida, mononitrato de isosorbida, lactobioante, lamuvidina, clorhidrato de levamisol, levofloxacina, lisinopril, losartano potásico, clorhidrato de metformina, metilfenidato, clorhidrato de metilfenidato, tartrato de metoprolol, clorhidrato de minociclina, montelukast sódico, naproxeno sódico, bromuro de neostigmina, nicotinamida, niacina, nifurtimox, clorhidrato de nortriptilina, olanzepina, cloruro de oxibutinina, penicilamina, penicilina V potásica, feniloína sódica, fenformina, pramipexol, pravastatina sódica, cloruro potásico, fosfato de primacina, prometacina, clorhidrato de prometacina, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de pseudodefdrina, bromuro de piridostigmina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de quinapril, cetiapina, ramipril, clorhidrato de ranitidina, reboxetina, risedronato sódico, maleato de rosiglitazona, sildenafil, valproato sódico, sulfato de salbutamol, estavudina, sumanirol, succinato de sumatriptano, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de tetraciclina, meleato de timolol, clorhidrato de tramadol, clorhidrato de valaciclovir, vancomicina, clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de verapamilo, warfarina sódica o combinaciones de los mismos.

40 4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el núcleo de matriz comprende del 10 al 50 % en peso del material hidrófobo, del 2 al 25 % en peso del agente farmacéutico hidrosoluble, hasta el 5 % en peso de lubricante, hasta el 75 % en peso de carga, hasta el 25 % en peso de modificador de liberación y hasta el 10 % en peso de deslizante.

45 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el recubrimiento de liberación modificada comprende además un plastificante.

50 6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el recubrimiento de liberación modificada contiene del 5 al 70 % en peso del polímero hidrófobo, del 30 al 95 % en peso del agente formador de poros hidrófilo, hasta el 40 % en peso de plastificante y hasta el 50 % en peso de agente anti-pegajosidad.

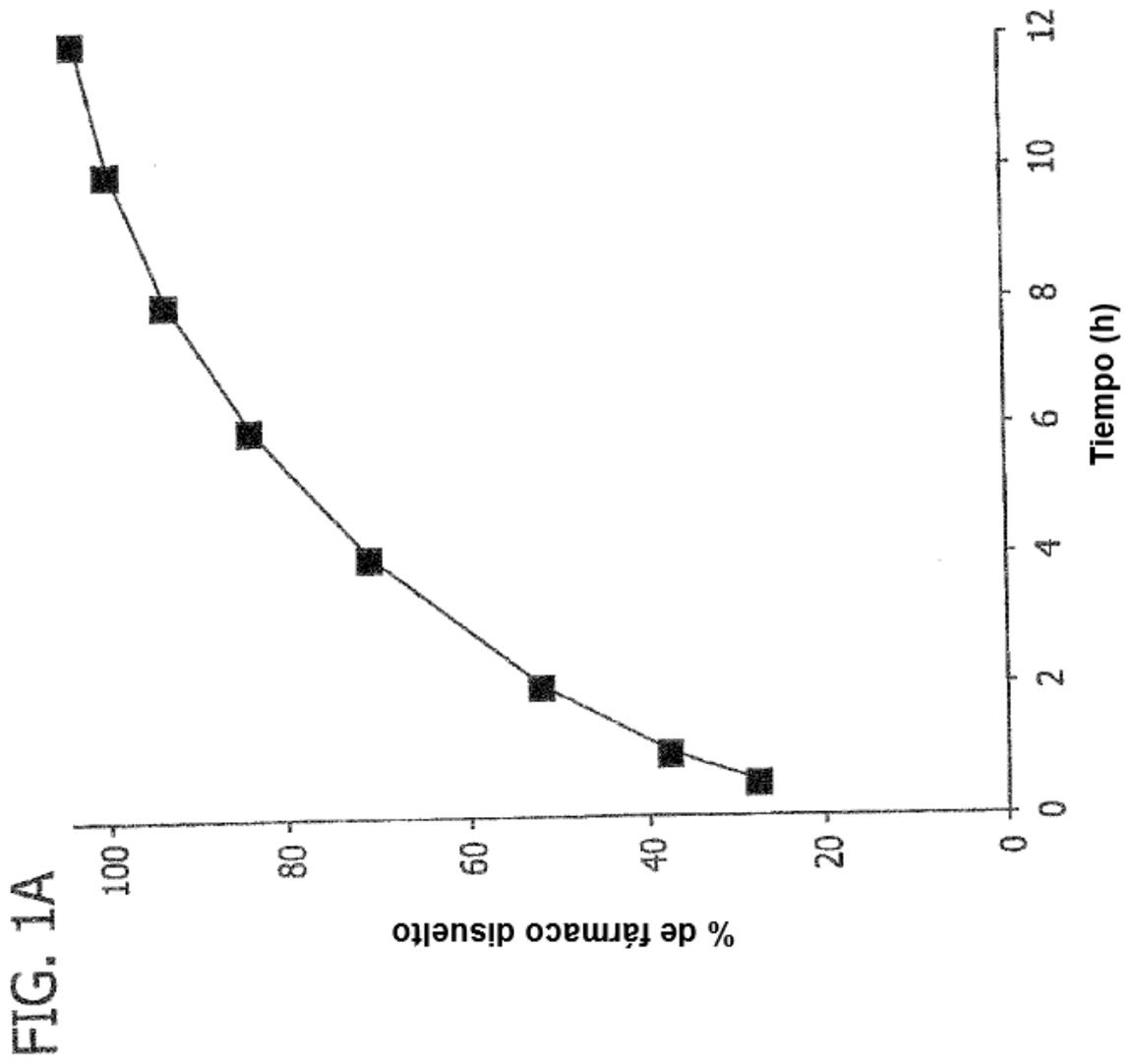
7. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la relación en peso del polímero hidrófobo al agente formador de poros hidrófilo es de 1:1 a 9:1.

55 8. La forma de dosificación de la reivindicación 1 donde el agente farmacéutico en el sobre-recubrimiento es un agente farmacéutico.

9. La forma de dosificación de la reivindicación 8 donde el agente farmacéutico hidrosoluble del sobre-recubrimiento es el mismo que en el núcleo de matriz.

60 10. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el polímero hidrosoluble comprende hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil hidroxietil celulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroximetil propilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, un óxido de polialquileño, un polialquilenglicol, un polímero de ácido acrílico, un copolímero de acetato de vinilo, un polisacárido, un copolímero de ácido metacrílico o un copolímero de anhídrido maleico/metil vinil éter.

11. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el sobre-recubrimiento comprende del 25 % en peso al 77 % en peso del agente farmacéutico, del 23 % en peso al 75 % en peso del polímero hidrosoluble, hasta el 50 % en peso del agente anti-pegajosidad, hasta el 10 % en peso del estabilizante y hasta el 20 % en peso del agente potenciador de la viscosidad.
- 5 12. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de un comprimido.
13. Un método para fabricar una forma de dosificación sólida que comprende las etapas de:
- 10       mezclar un material hidrófobo, del 2 al 14 % en peso de un agente farmacéutico hidrosoluble, una carga opcional, un lubricante opcional y un deslizante opcional para formar una mezcla;  
          comprimir la mezcla para formar un núcleo de matriz;  
          recubrir el núcleo de matriz para formar un recubrimiento de liberación modificada que rodea al núcleo de matriz;  
          secar el recubrimiento de liberación modificada para formar la forma de dosificación sólida;
- 15       recubrir la forma de dosificación sólida con un sobre-recubrimiento, donde el sobre-recubrimiento comprende un polímero hidrosoluble y un agente farmacéutico y donde el sobre-recubrimiento está presente en una ganancia de peso del 2 al 25 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación sólida,  
          donde el recubrimiento de liberación modificada comprende un polímero hidrófobo y un agente formador de poros hidrófilo y la forma de dosificación sólida es capaz de liberar el agente farmacéutico a una velocidad de
- 20       orden cero durante un periodo de al menos cuatro horas después de la administración a un sujeto.
14. El método de la reivindicación 13 donde se produce la forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.



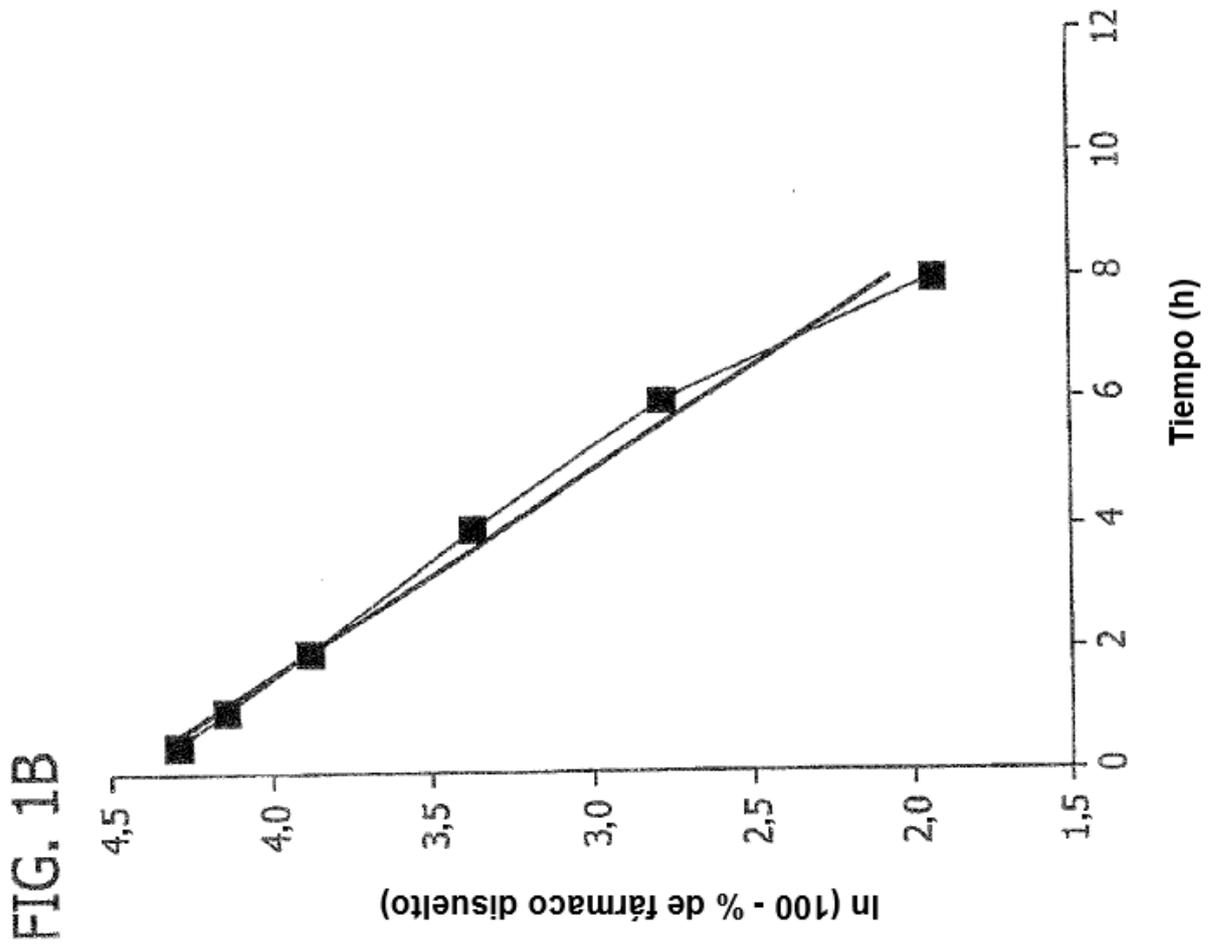


FIG. 2A

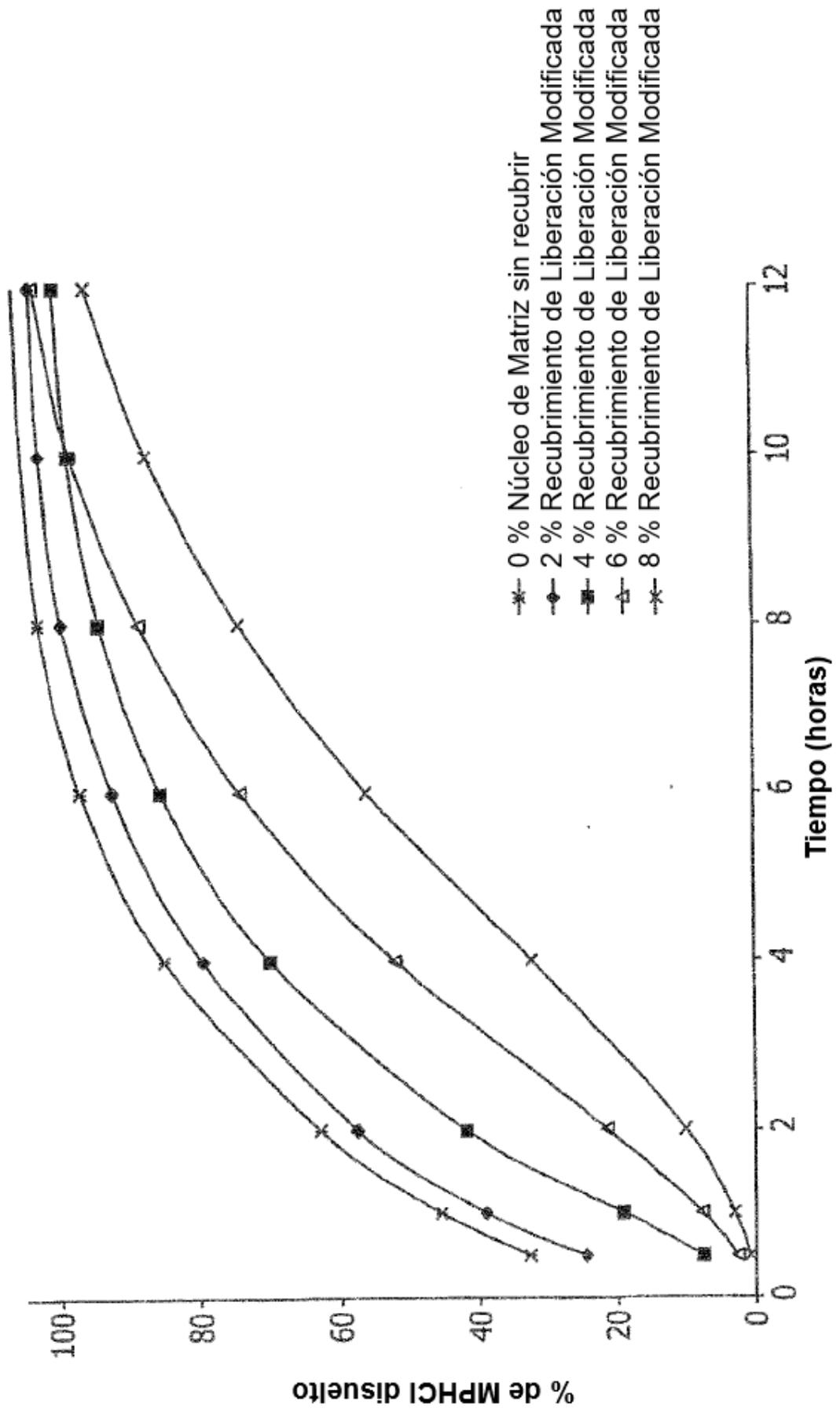
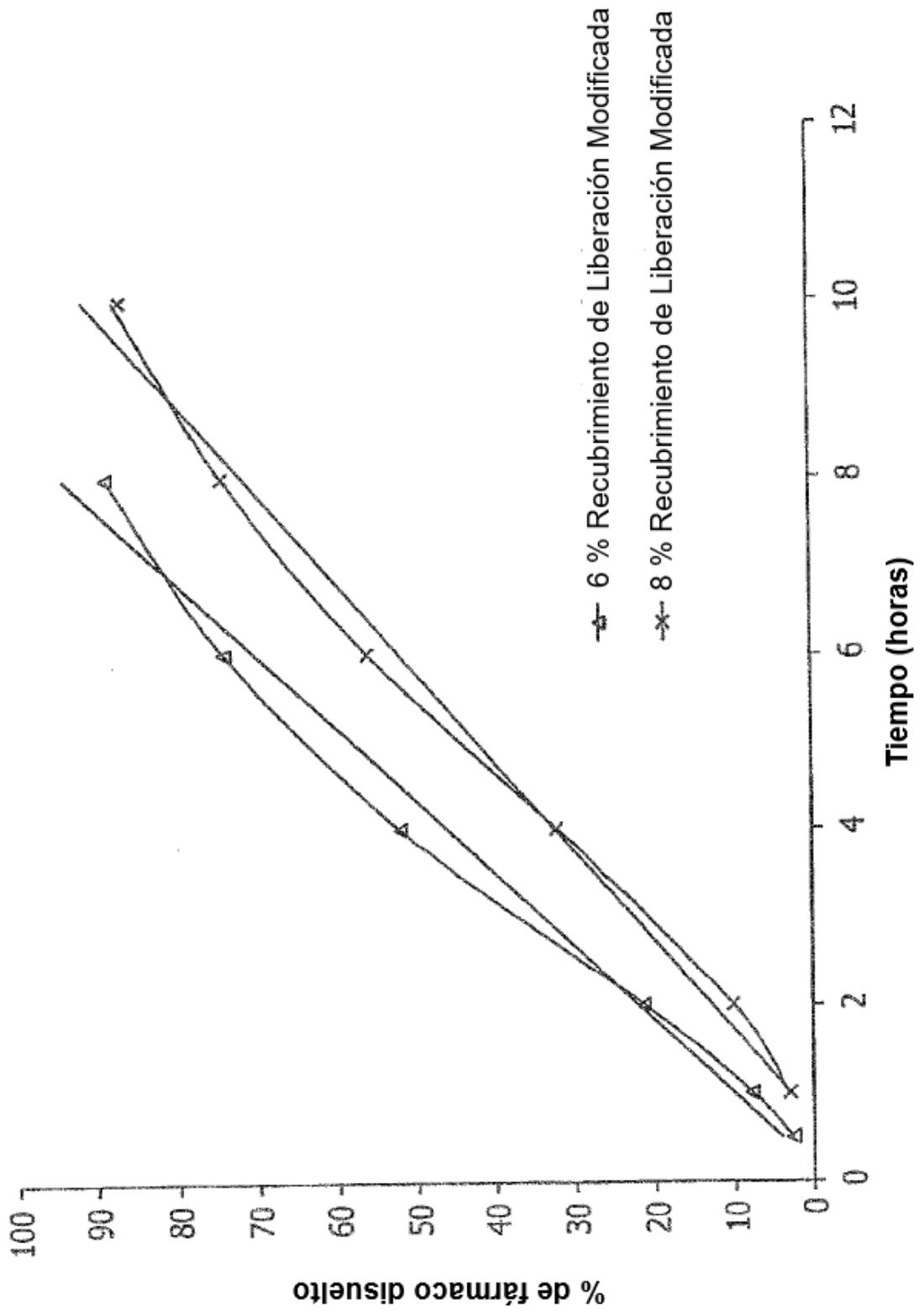


FIG. 2B



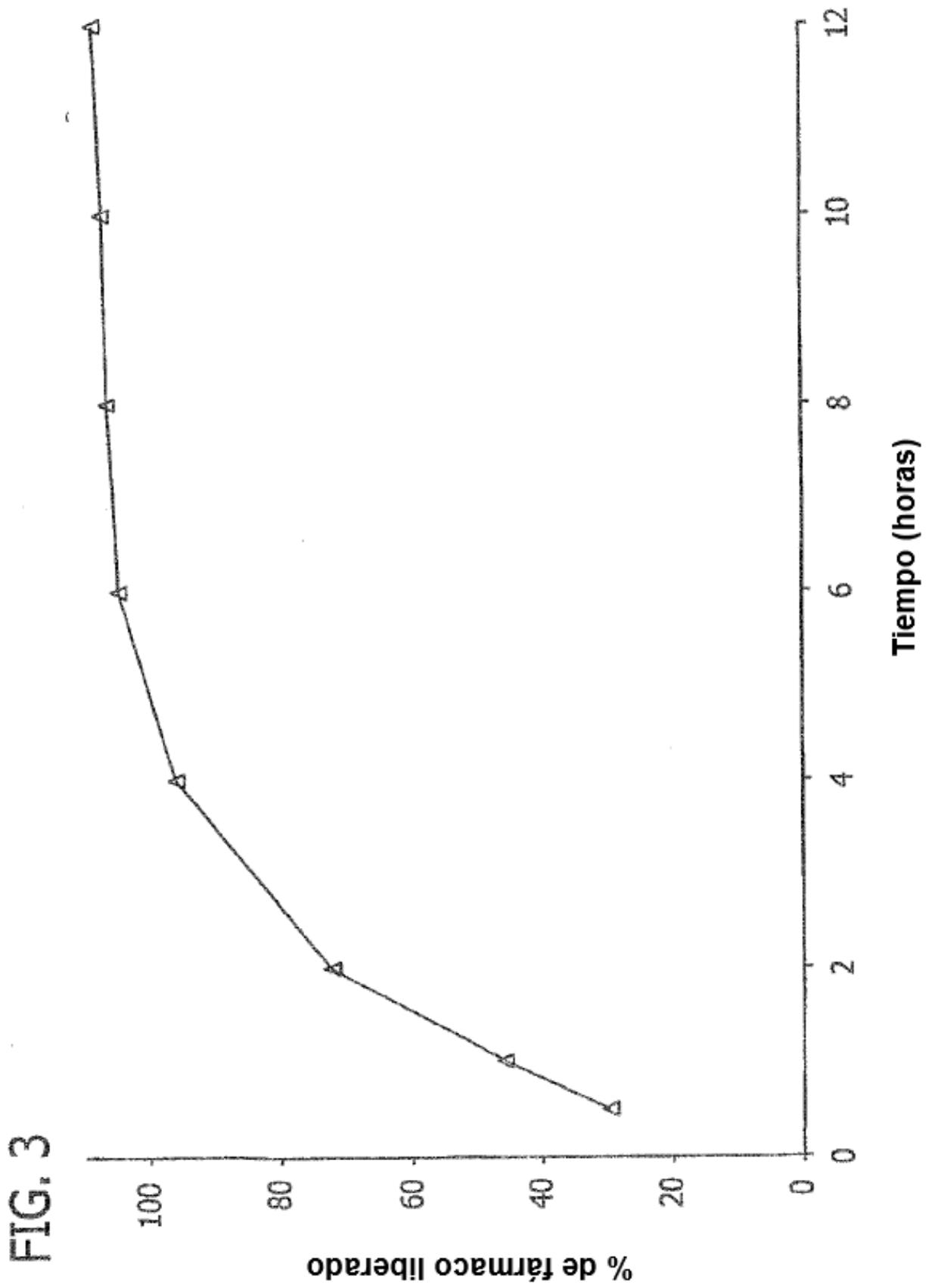
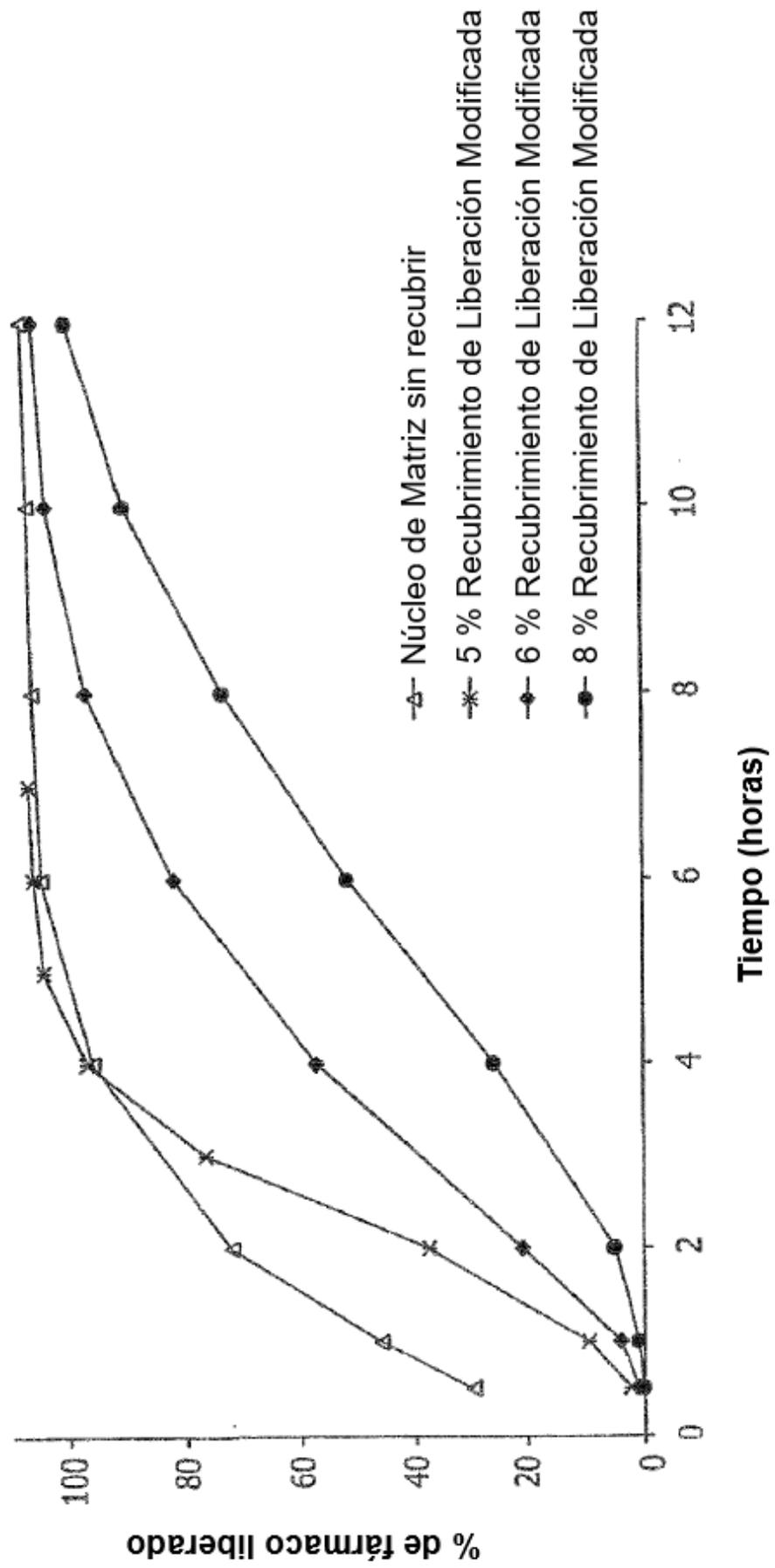


FIG. 4A



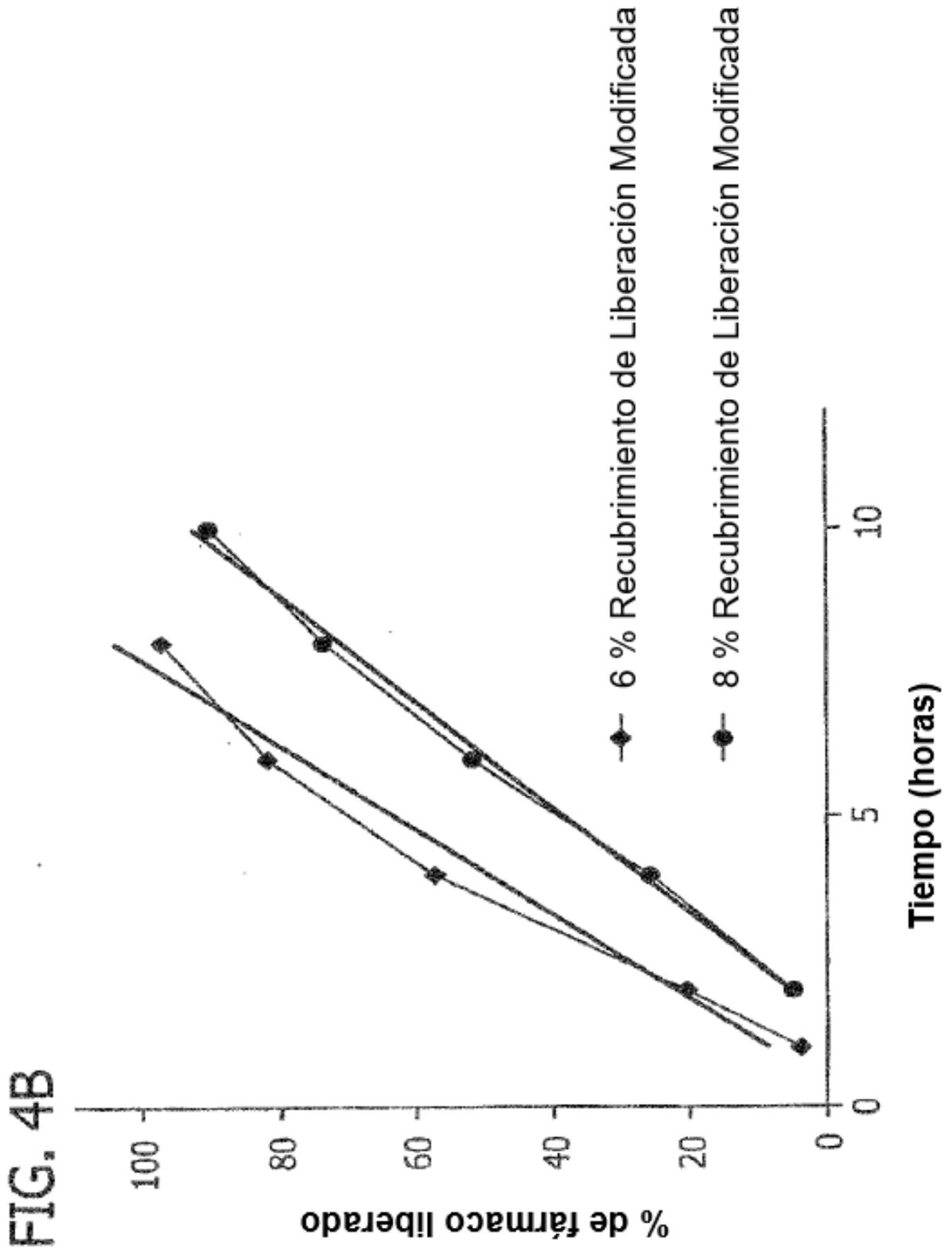


FIG. 5A

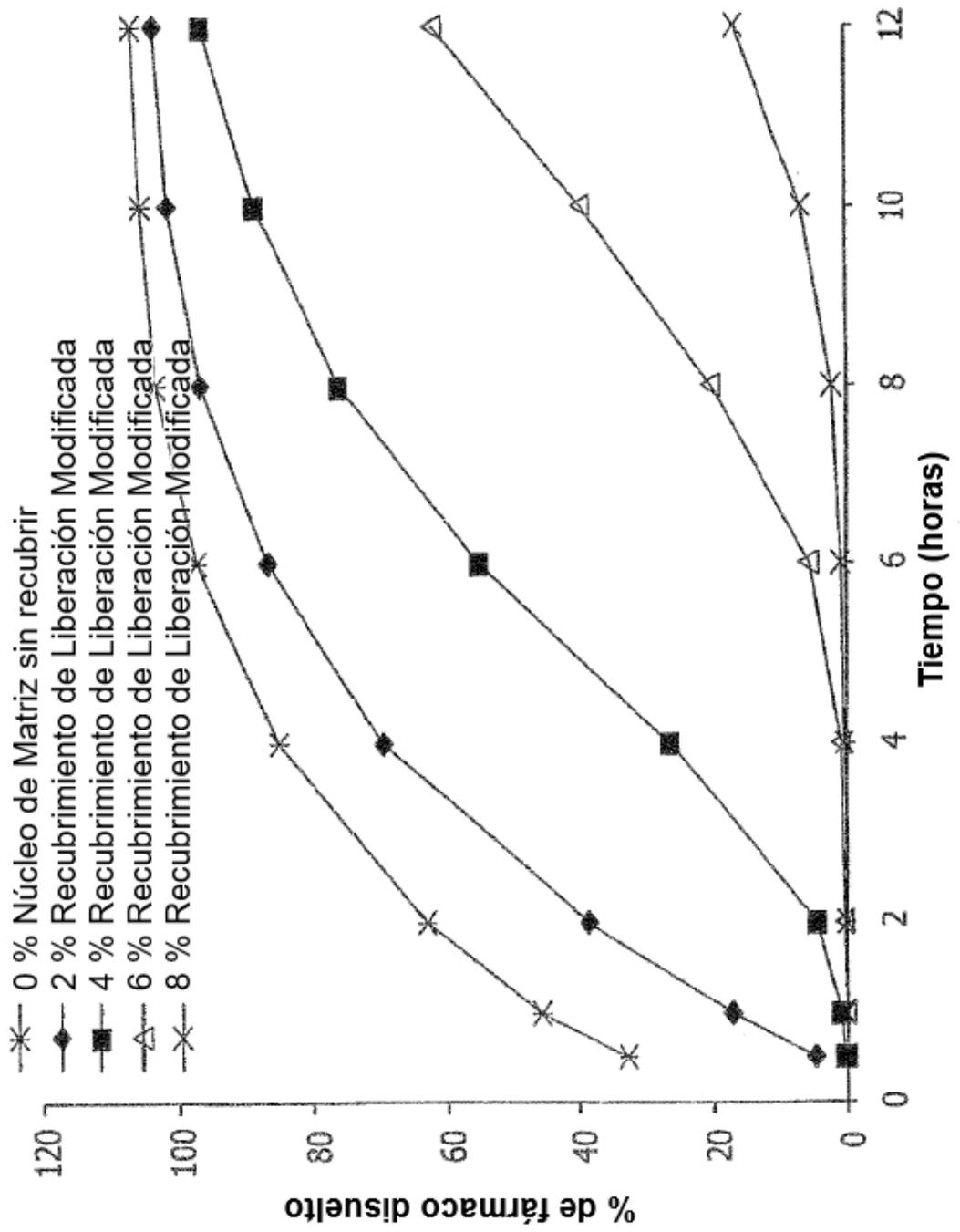


FIG. 5B

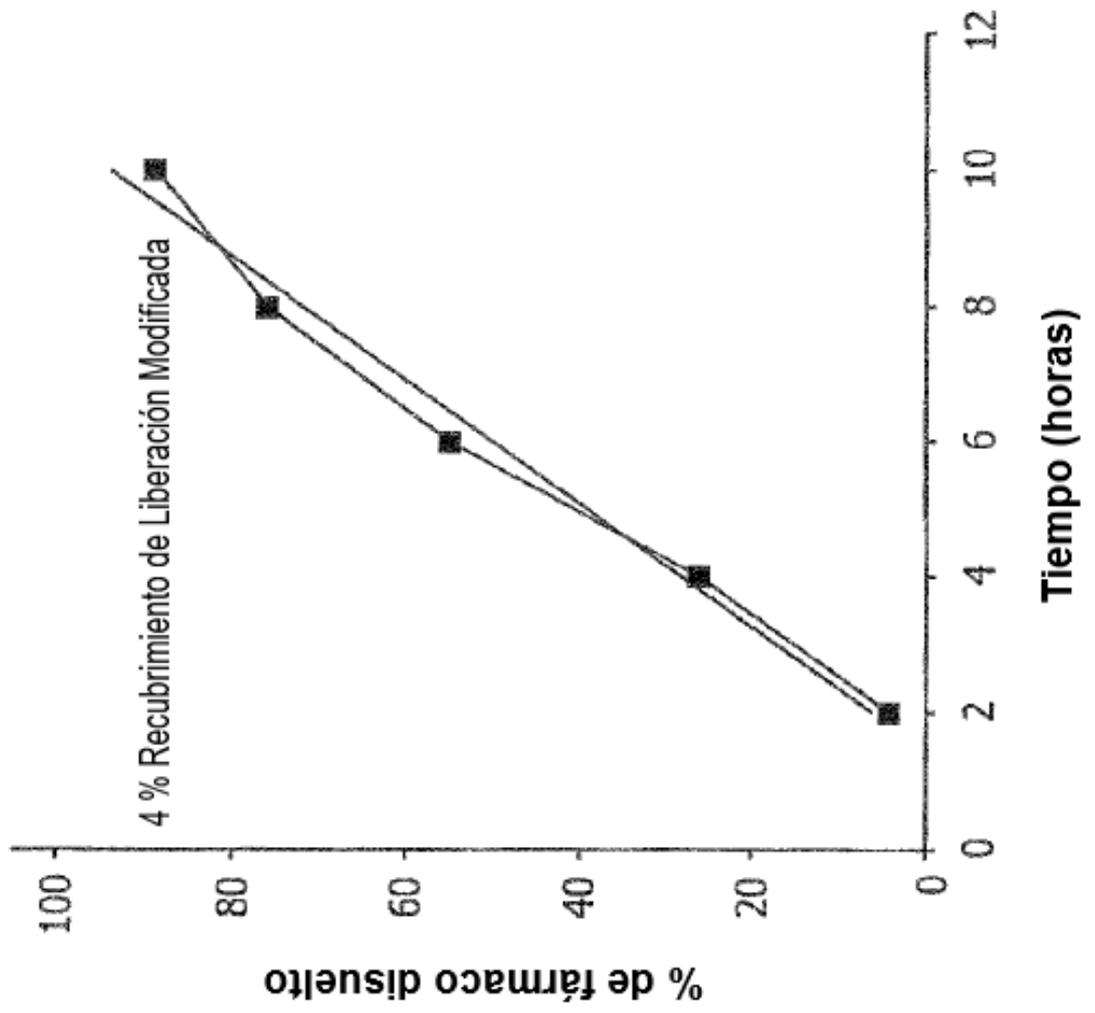


FIG. 6

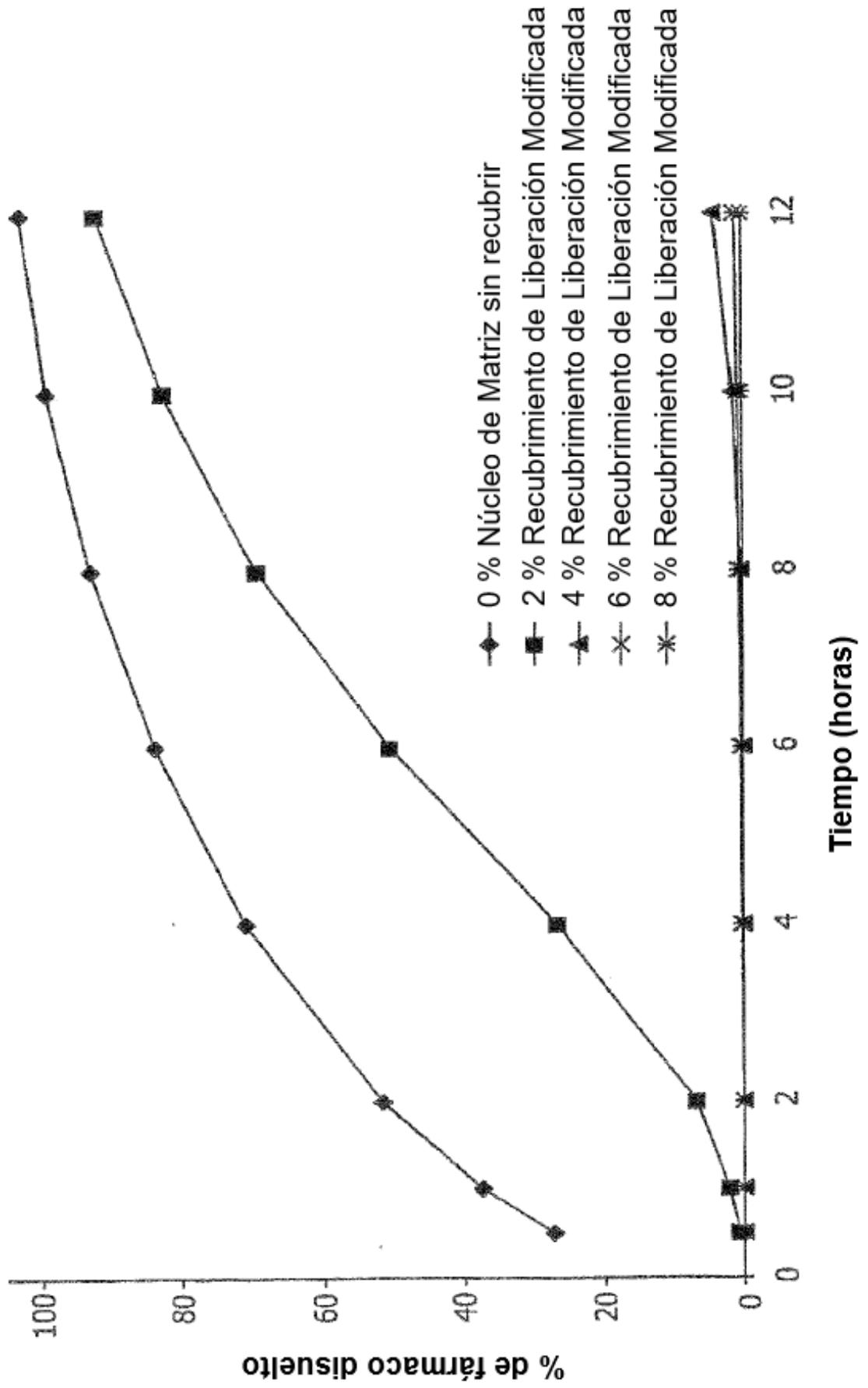


FIG. 7

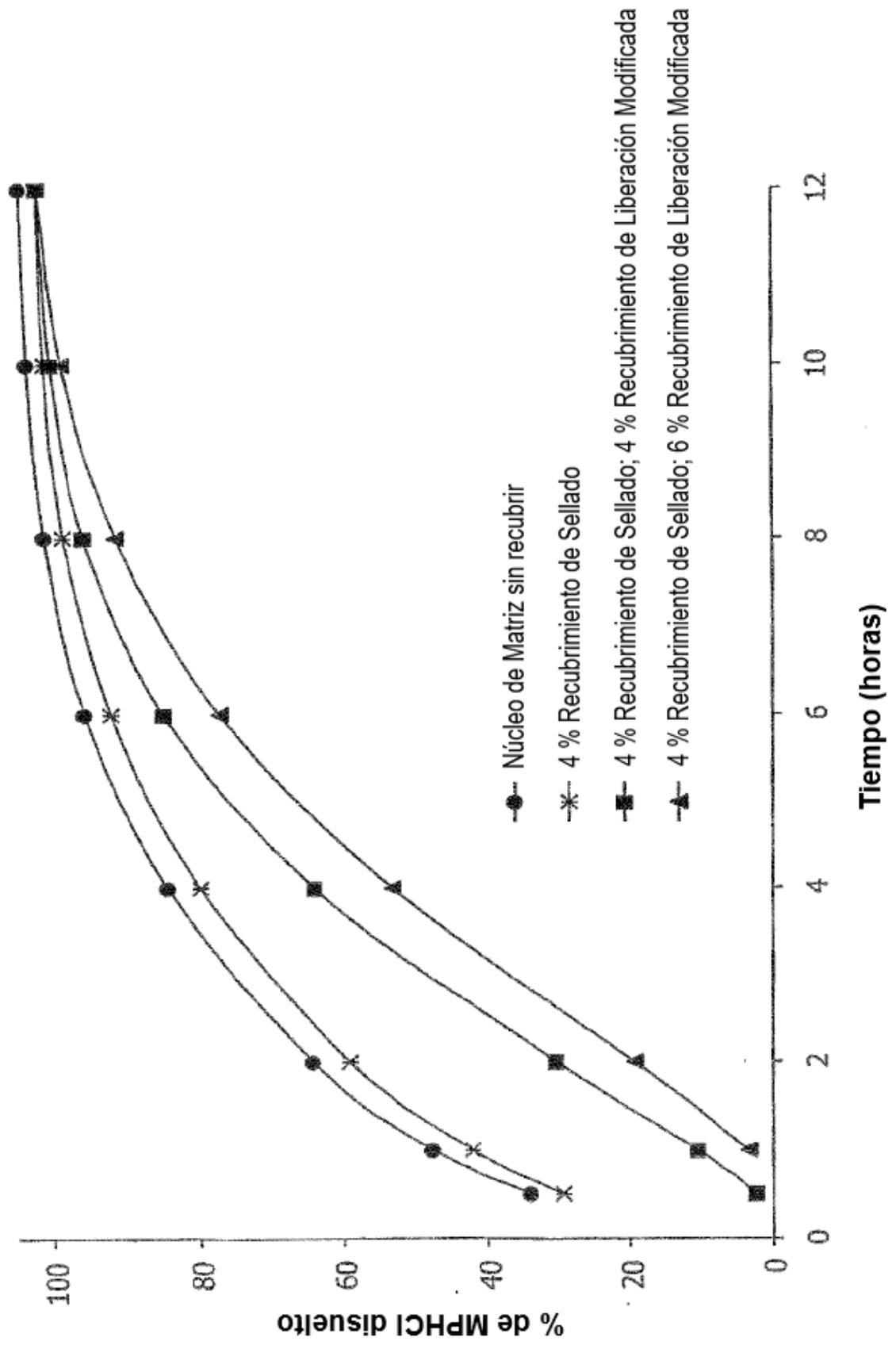
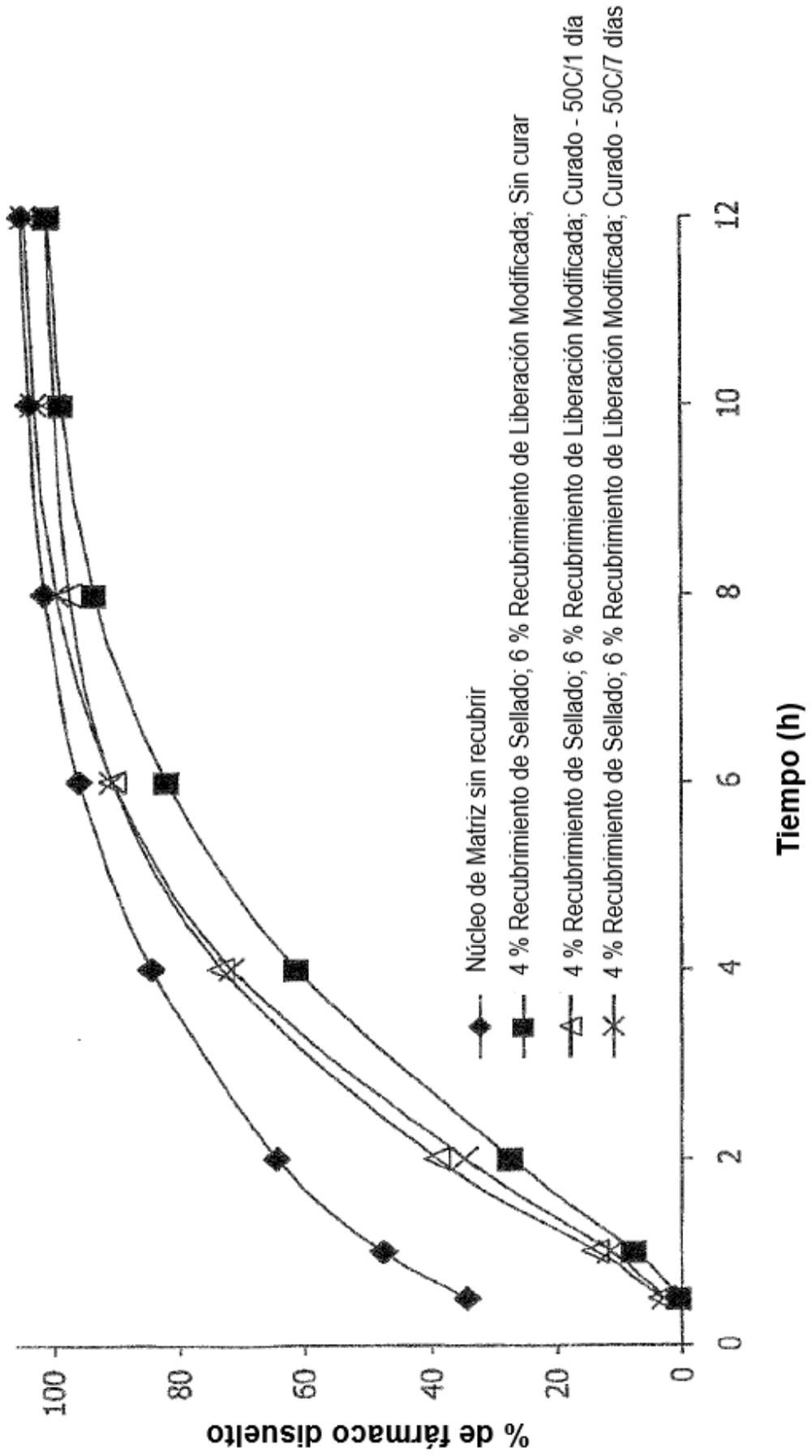


FIG. 8



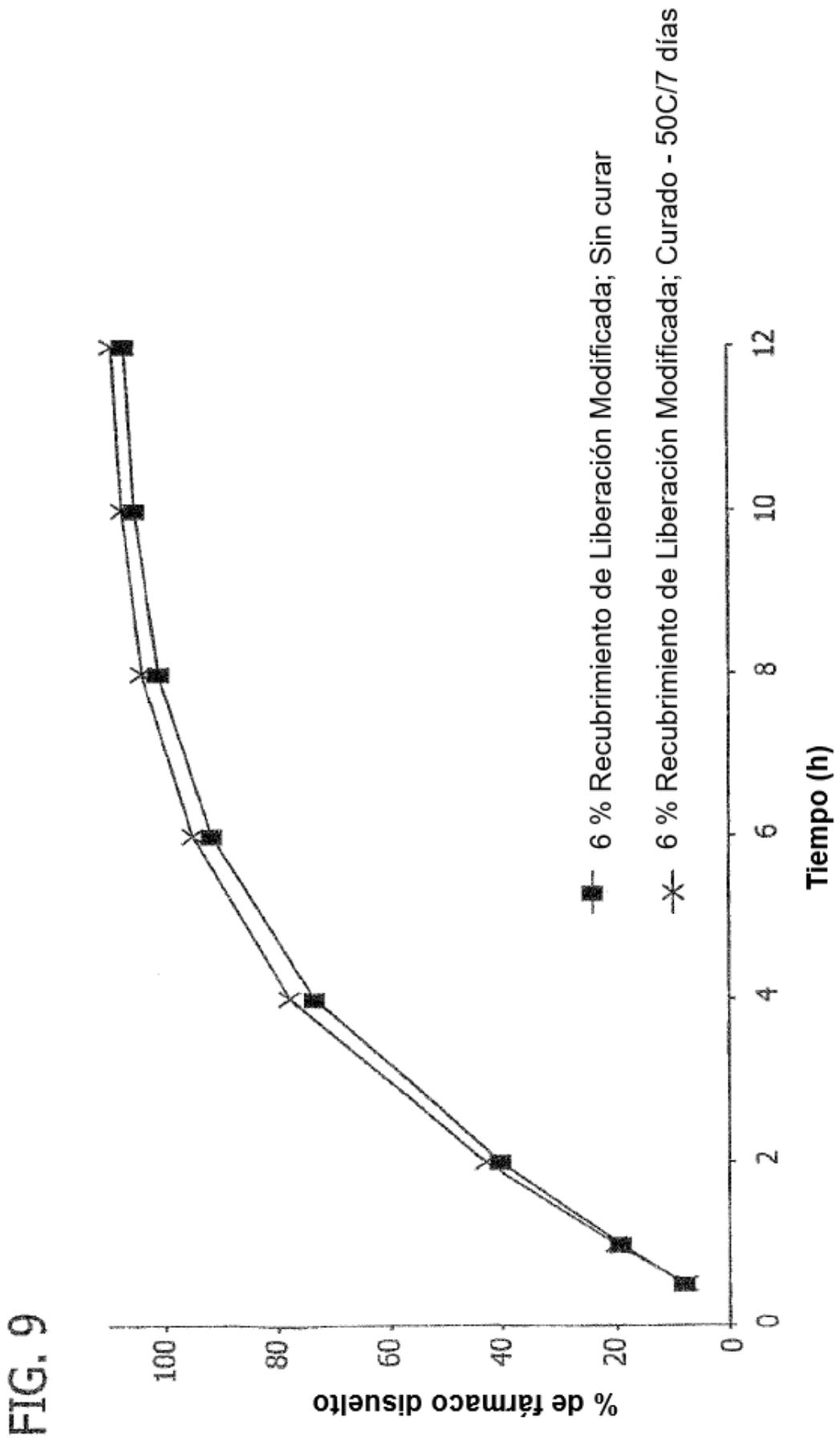


FIG. 10

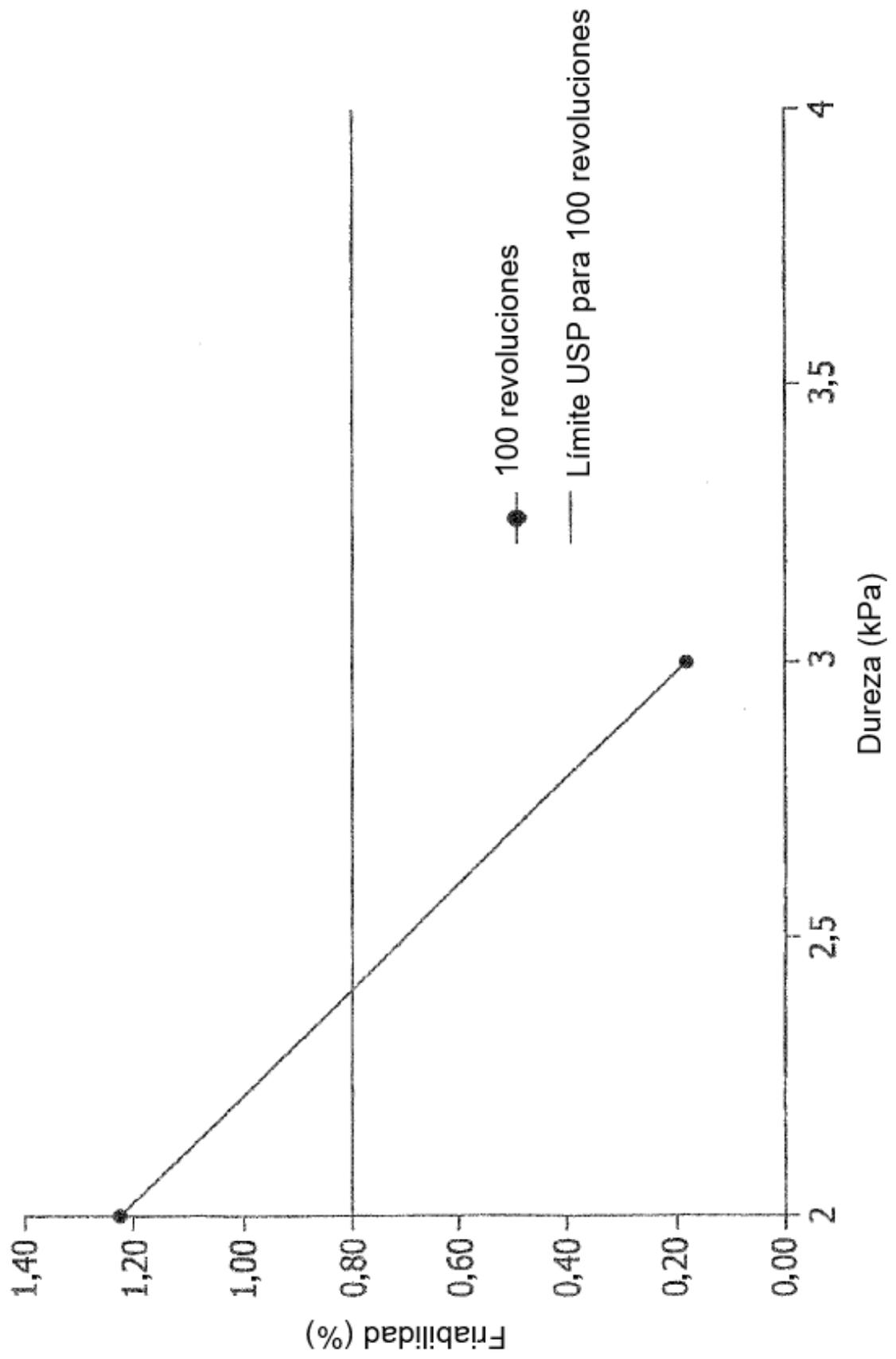
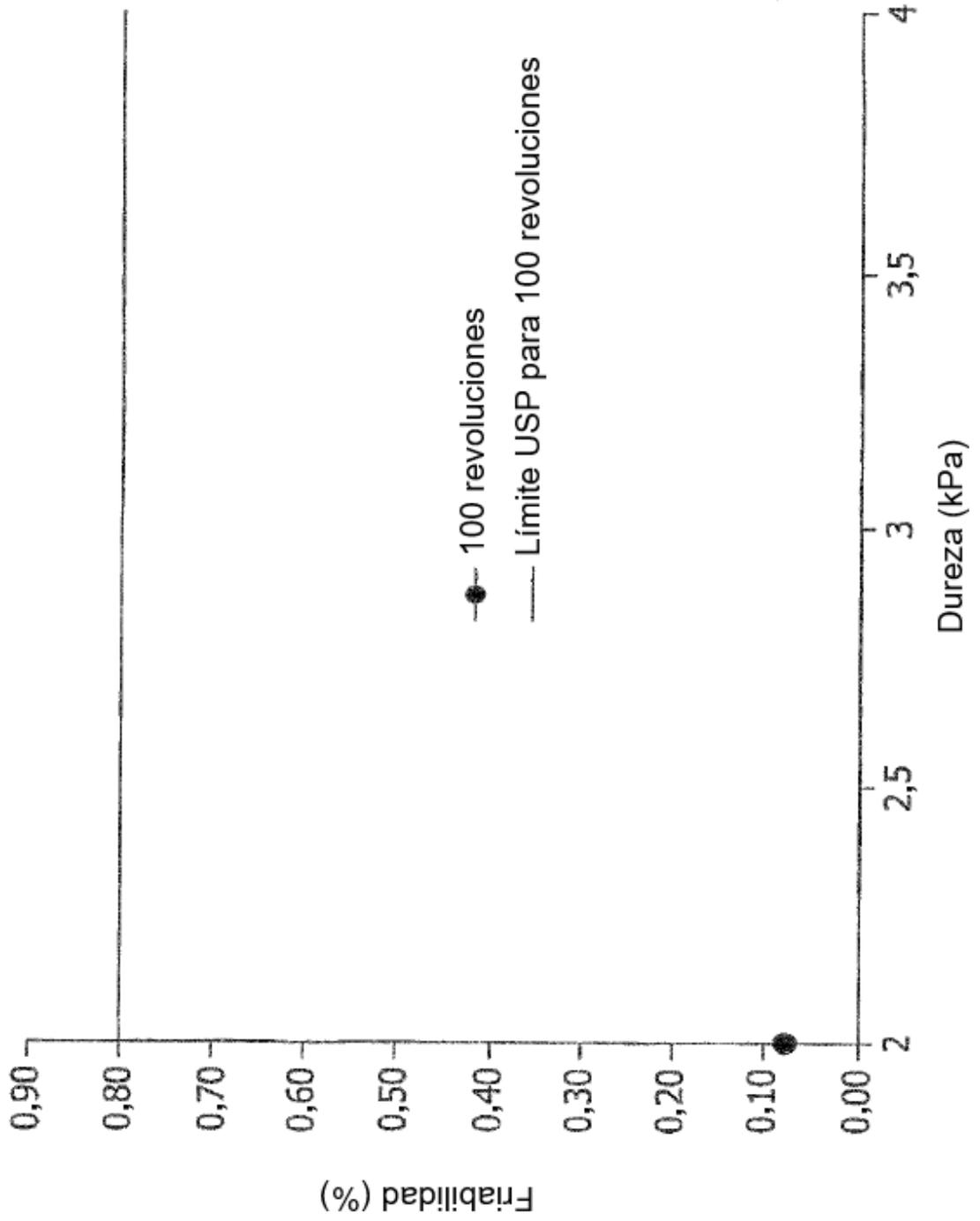
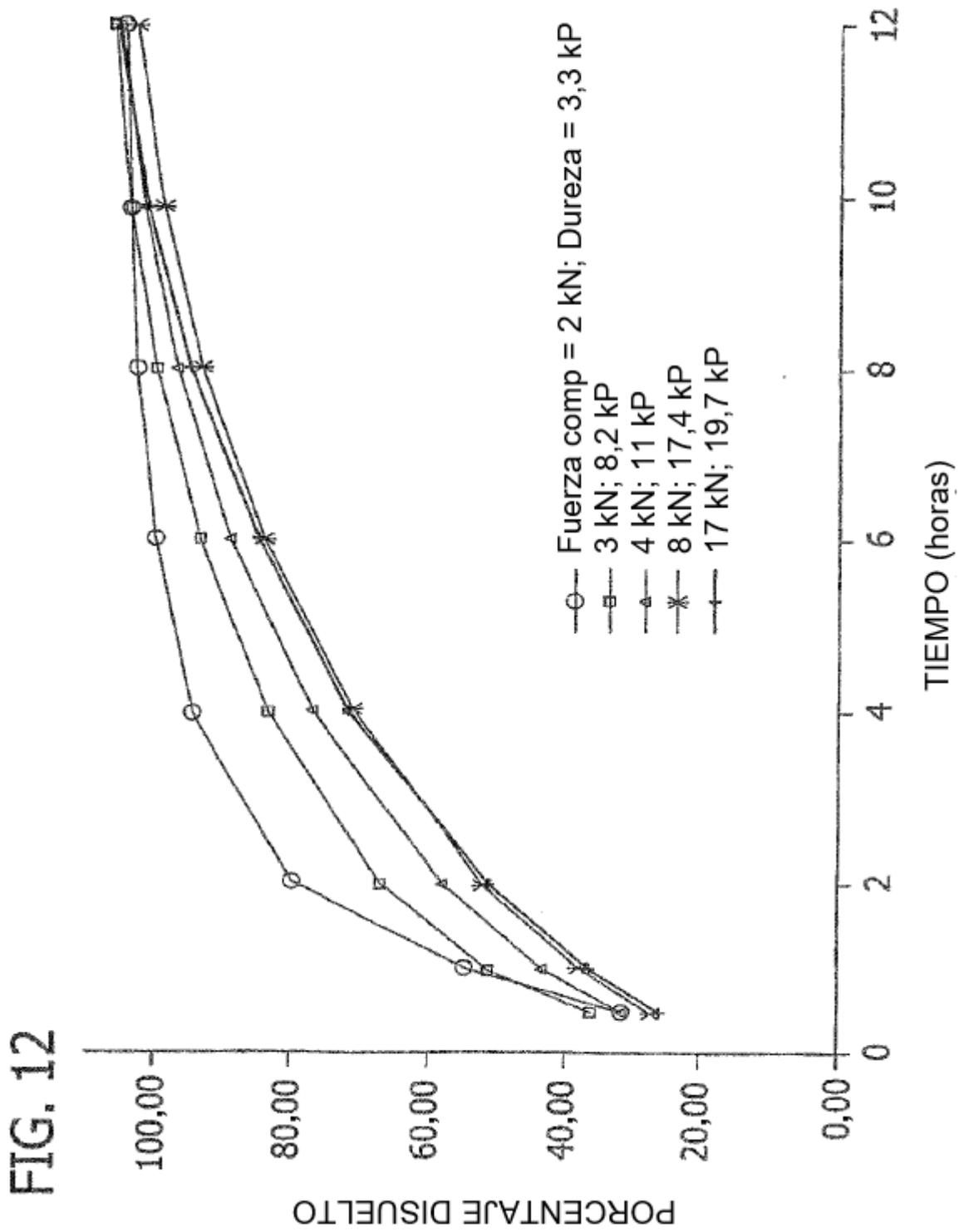


FIG. 11





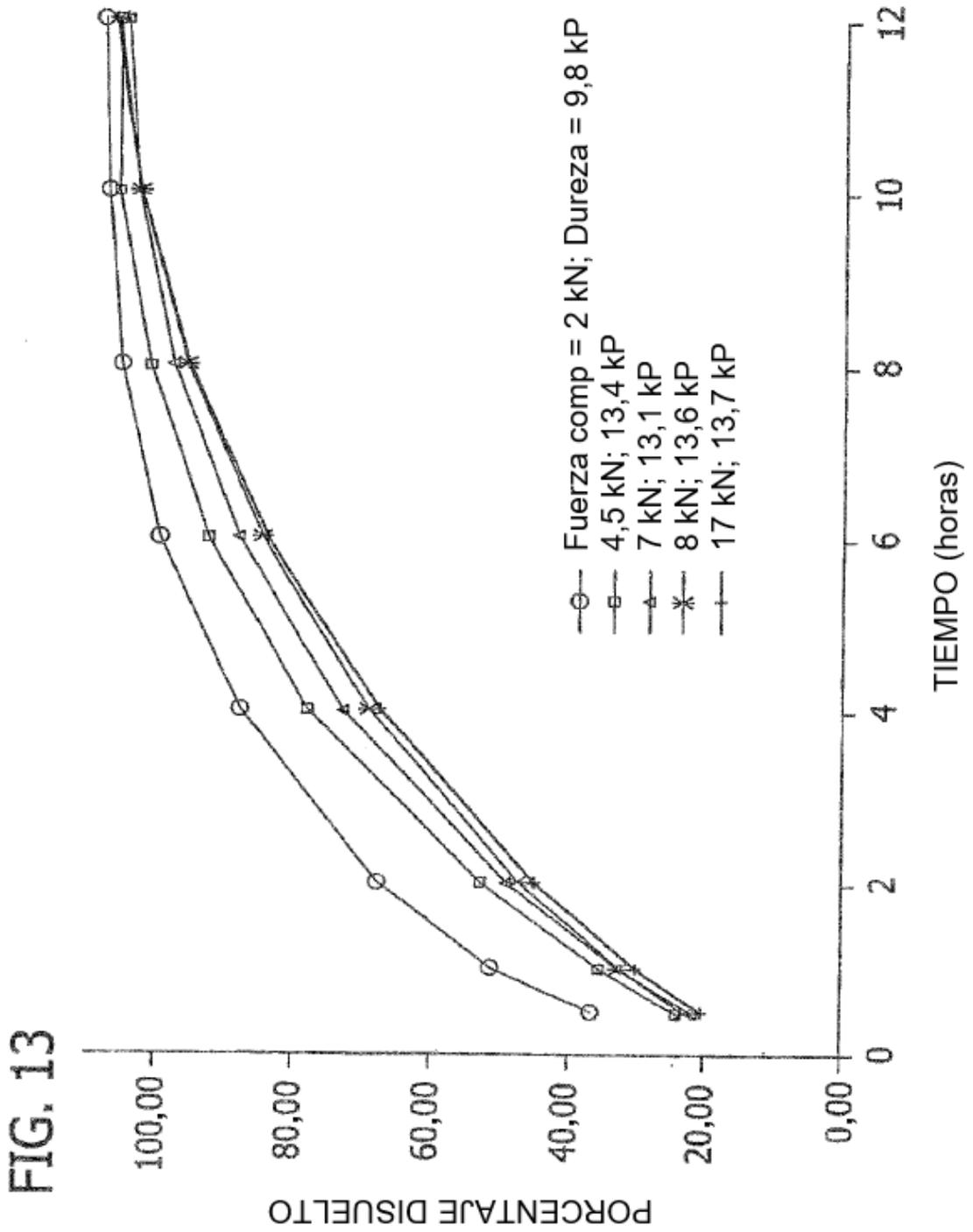


FIG. 14

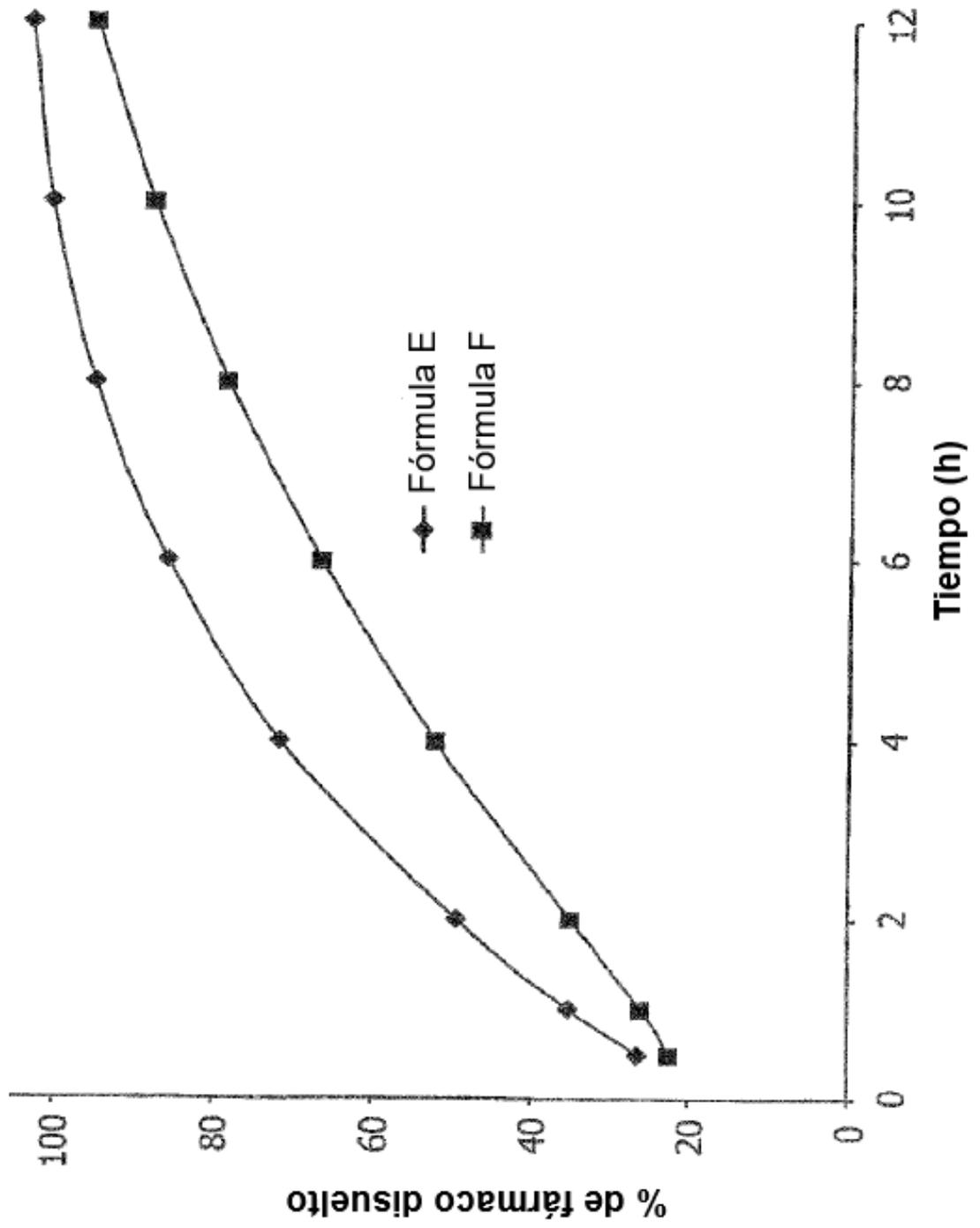


FIG. 15

