

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 308**

21 Número de solicitud: 201630582

51 Int. Cl.:

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

05.05.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.11.2017

71 Solicitantes:

**PRODUCTS & TECHNOLOGY, S.L. (100.0%)
carrer Industria, 29- Pol. Ind. Comte de Sert
08755 CASTELLBISBAL (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**FÁBREGAS VIDAL, José Luis y
RUIZ XIVILLÉ, Núria**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Comprimidos de metilfenidato de liberación retardada**

57 Resumen:

Comprimidos de metilfenidato de liberación retardada. La presente invención se refiere a unos comprimidos de metilfenidato de liberación retardada caracterizados porque están provistos de una capa controladora de la liberación que comprende una combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo. Estos comprimidos poseen un perfil de liberación caracterizado porque el fármaco sustancialmente no inicia su liberación hasta aproximadamente tres horas tras la administración, completándola transcurridas aproximadamente cuatro horas desde la administración. Este perfil permite la preparación de una forma de dosificación de metilfenidato de liberación modificada, combinando el comprimido de liberación retardada con una fracción adicional de metilfenidato de liberación inmediata. La forma de dosificación así obtenida es adecuada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

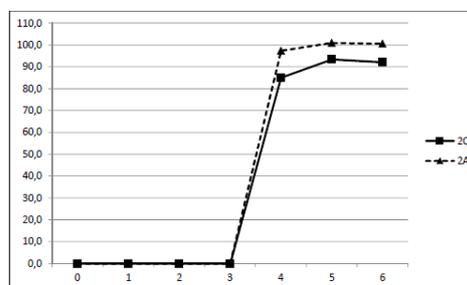


Figura 2

ES 2 641 308 A1

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de metilfenidato de liberación retardada

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevas formas de dosificación de metilfenidato de liberación modificada.

Estado de la técnica

10 El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del comportamiento que se manifiesta principalmente durante la infancia y la adolescencia, cuyos principales síntomas son la hiperactividad, distracción, dificultad en mantener la atención y conductas impulsivas, lo que provoca un reconocido impacto negativo en el rendimiento escolar.

15

El TDAH tiene una incidencia alta entre los niños y adolescentes, así, en un estudio reciente se cifra la incidencia de este trastorno en alrededor del 5,5% de los niños y/o jóvenes de entre 5 y 17 años de edad, a nivel mundial (Erskine *et al.*, *The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents*, 2016, *Epidemiol. Psychiatr. Sci.*, doi:10.1017/S2045796015001158).

20

El metilfenidato es actualmente el fármaco de primera elección para el tratamiento del TDAH. Se trata de un estimulante suave del sistema nervioso central, y actúa principalmente bloqueando la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica, lo que

25 provoca un aumento en la liberación de dichas monoaminas al espacio extraneuronal.

30

Uno de los principales inconvenientes que comporta el uso terapéutico de metilfenidato para el tratamiento del TDAH radica en su corta vida media, que oscila entre 2 y 4 horas, y en niños se estima que es de aproximadamente 2,5 horas, lo que conlleva dificultades para conseguir

30 una correcta dosificación. Así, dado que la duración de su efecto terapéutico es inferior a la del día escolar, generalmente es necesario administrar dosis repetidas del fármaco, o bien usar formas de liberación modificada.

35

Numerosos estudios ponen de manifiesto que las distintas tecnologías empleadas para conseguir la liberación extendida de metilfenidato habitualmente dan lugar a distintos perfiles farmacocinéticos y ello, a su vez, tiene una incidencia determinante en la mayor o menor

40

eficacia del fármaco y en la mayor o menor incidencia de los efectos secundarios del mismo, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo Maldonado R., *Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of the new extended-release formulations of methylphenidate*, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2013, 9 (8), p1001-14. Los autores de este artículo concluyen que las diferentes formulaciones de liberación modificada disponibles en el mercado han ampliado la gama de opciones terapéuticas disponibles para los médicos para el tratamiento de los síntomas de TDAH y deberían facilitar una mayor flexibilidad y optimización terapéutica en el tratamiento de este trastorno.

- 5
- 10 Esta necesidad de ampliar las opciones terapéuticas en el tratamiento del TDAH a fin de facilitar la consecución de las necesidades médicas al respecto, juntamente con la conveniencia de optimizar las composiciones desde un punto de vista galénico, organoléptico y/o de fabricación, por ejemplo, se refleja en el elevado número de documentos existentes en el estado de la técnica que se refieren a diferentes formulaciones de metilfenidato de liberación
- 15 modificada.

Las composiciones descritas en el estado de la técnica utilizan diferentes estrategias en la formulación para obtener determinados perfiles de liberación del metilfenidato.

- 20 Así, por ejemplo, en la solicitud de patente WO-A-99/62496 se describe una forma de dosificación de metilfenidato caracterizada por una velocidad creciente en la liberación del fármaco durante un cierto período de tiempo, gracias al uso de unos comprimidos de tipo osmótico que comprenden un núcleo con dos capas de fármaco que se liberan consecutivamente gracias a una tercera capa de empuje que contiene un polímero expansible.
- 25 Los comprimidos descritos están rodeados por una membrana semi-permeable que permite la entrada de fluido desde el exterior, y está provista de un orificio de salida, adecuado para proporcionar dicha liberación creciente del fármaco.

- Por otra parte, en la solicitud de patente WO-A-00/35426 se describen composiciones de
- 30 metilfenidato multiparticuladas, del tipo *pellets*, en las que un núcleo inerte se recubre con una capa de fármaco, sobre el que se añade un primer revestimiento formado por un polímero hidrófobo para proporcionar una liberación sostenida, y sobre éste se aplica un segundo revestimiento constituido por un polímero entérico, con la finalidad de retardar la liberación, preferiblemente con una etapa de curado después de aplicar cada una de las capas
- 35 poliméricas, y con una última capa de fármaco externa para su liberación inmediata. El perfil de disolución *in vitro* de dicha composición se caracteriza por una fase inicial de liberación

rápida de la primera fracción de liberación inmediata, que se disuelve completamente en menos de media hora, seguida por un período prácticamente sin liberación de fármaco, hasta pasar a las condiciones del fluido intestinal, una vez transcurridas las dos primeras horas, a partir de cuyo momento se inicia la liberación de la segunda fracción de metilfenidato, que se produce de forma sostenida durante hasta 12 horas.

En la solicitud de patente WO-A-2007/133583 se describen formas de dosificación sostenida de metilfenidato que proporcionan una liberación constante del fármaco, de orden cero, durante al menos cuatro horas. Las composiciones descritas consisten en un comprimido matricial cuyo núcleo contiene el principio activo juntamente con un material hidrófobo, preferiblemente etilcelulosa y/o behenato de glicerilo, y opcionalmente un modificador de la liberación, como hidroxipropil celulosa de alta o baja viscosidad. El comprimido está recubierto con una capa modificadora de la liberación que contiene un polímero hidrófobo, por ejemplo etilcelulosa, y un agente hidrófilo formador de poros como, por ejemplo, hipromelosa.

Algunas de las composiciones descritas en el estado de la técnica proporcionan una liberación de tipo pulsátil, análoga a la que se obtendría con dos o más dosis de liberación inmediata. Para ello, las composiciones descritas comprenden una parte de la dosis en forma de liberación inmediata, y una o más dosis subsiguientes que se liberan de forma retardada mediante el uso de recubrimientos poliméricos adecuados, típicamente polímeros entéricos.

Así, por ejemplo, en la solicitud de patente US-A-2004/0156896 se describe una forma de dosificación de metilfenidato de tipo pulsátil, que pretende reproducir el efecto de una dosificación múltiple con una sola administración. Dicha forma de dosificación consiste en un comprimido con un núcleo convencional que contiene metilfenidato, recubierto con una capa retardante de la liberación basada en un polímero entérico. Sobre dicha capa entérica se deposita una última capa de metilfenidato para su liberación inmediata.

En la solicitud de patente WO-A-99/03471 se describen formas de dosificación modificada de metilfenidato de liberación pulsátil que se basan en la presencia de diferentes poblaciones de partículas. Así, las composiciones descritas son multi-particuladas, combinándose una población de partículas que liberan el fármaco de forma inmediata y que consisten en núcleos inertes recubiertos con el fármaco, juntamente con otra población de partículas de liberación retardada que contienen además una capa externa constituida específicamente por un copolímero de metacrilato de amonio que es el responsable de dicha liberación pulsátil.

A pesar de las diversas soluciones propuestas en el estado de la técnica, persiste la necesidad de proporcionar nuevas formas de dosificación modificada de metilfenidato con el fin de disponer de nuevas alternativas para el eficaz tratamiento del TDAH y así satisfacer las necesidades médicas al respecto.

5

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un comprimido de metilfenidato de liberación retardada.

Otro aspecto de la presente invención es una forma de dosificación de metilfenidato que
10 comprende dicho comprimido.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de dicha forma de dosificación para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

15 Descripción de las figuras

Figura 1

En la Figura 1 se representan los resultados de un ensayo de disolución *in vitro*, tal como se describe en el Ejemplo 4, en el que se midió la cantidad de metilfenidato disuelto a partir de los núcleos de los comprimidos, sin recubrir (comprimidos de liberación inmediata 1A y 1B,
20 Ejemplo 1), según un procedimiento que emula las condiciones fisiológicas consistente en introducir el comprimido en 500 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N durante 2 horas, a 37° C, y transferir seguidamente el comprimido a 500 ml de una solución tampón fosfato de pH 6,8 a 37° C durante 4 horas. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), mientras en el eje de ordenadas se representa el
25 porcentaje de metilfenidato disuelto, determinado a intervalos de 1 hora durante un período de 3 horas.

Figura 2

En la Figura 2 se representan los resultados de un ensayo de disolución *in vitro*, tal como se describe en el Ejemplo 4, en el que se midió la cantidad de metilfenidato disuelto a partir de los comprimidos de liberación retardada de la invención (comprimidos 2A y 2C, Ejemplo 2), según un procedimiento que emula las condiciones fisiológicas consistente en introducir el comprimido en 500 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N durante 2 horas, a 37° C, y transferir seguidamente el comprimido a 500 ml de una solución tampón fosfato de pH 6,8 a
30 37° C durante 4 horas. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), mientras en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de
35

metilfenidato disuelto, determinado a intervalos de 1 hora durante un período de 6 horas.

Figura 3

En la Figura 3 se representan los resultados de un ensayo de disolución *in vitro*, tal como se describe en el Ejemplo 4 en el que se midió la cantidad de metilfenidato disuelto a partir de una forma de dosificación de liberación modificada según la invención (cápsulas 3A, 3B y 3C, Ejemplo 3) según un procedimiento que emula las condiciones fisiológicas consistente en introducir cada cápsula en 500 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N durante 2 horas, a 37° C, y transferir seguidamente la cápsula a 500 ml de una solución tampón fosfato de pH 6,8 a 37° C durante 4 horas. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), mientras en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de metilfenidato disuelto, determinado a intervalos de 1 hora durante un período de 6 horas.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un comprimido de metilfenidato de liberación retardada que comprende:

(a) un núcleo que comprende metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) una capa modificadora de la liberación;

caracterizado porque la capa modificadora de la liberación (b) comprende la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo.

Los autores de la presente invención han desarrollado un comprimido de metilfenidato de liberación retardada en el que, sorprendentemente, la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo en la capa controladora proporciona un característico perfil de liberación del metilfenidato según el cual no se libera sustancialmente el fármaco hasta después de transcurrida aproximadamente 1 hora en condiciones intestinales de pH, esto es, aproximadamente después de 3 horas tras la administración y, una vez se inicia la liberación, ésta se produce de forma rápida y completa. Este perfil de liberación permite preparar una forma de dosificación pulsátil combinando una dosis inicial de metilfenidato de liberación inmediata, juntamente con una segunda dosis contenida en uno o más de dichos comprimidos, para su liberación diferida. El perfil de liberación conseguido con dicha forma de dosificación resulta particularmente conveniente para el tratamiento del TDAH.

A lo largo de la presente invención, a no ser que se indique expresamente lo contrario, todos los porcentajes y proporciones se refieren siempre al peso de los componentes.

En el contexto de la presente invención, se interpreta que el término “aproximadamente” referido a un determinado valor indica que se admite una cierta variación para dicho valor, generalmente de +/- 10%, preferiblemente de +/- 5%.

5

A lo largo de la presente descripción así como en las reivindicaciones, las expresiones en singular precedidas de los artículos “un”, “una”, “el” o “la” se entiende que incluyen también, de forma amplia, la referencia al plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario.

10

Núcleo del comprimido

El núcleo del comprimido contiene el principio activo, metilfenidato.

15

Metilfenidato es la DCI que corresponde al 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo. La molécula de metilfenidato posee dos centros quirales, por lo que presenta cuatro estereoisómeros, en forma de dos pares de enantiómeros, que habitualmente se denominan *d-treo*, *l-treo*, *d-eritro* y *l-eritro*. El metilfenidato generalmente se refiere a la forma racémica *treo*, esto es, el *dl-treo*-2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo.

20

En el ámbito de la presente invención, la denominación metilfenidato incluye de forma amplia, a cualquiera de dichas cuatro formas, *d-treo*, *l-treo*, *d-eritro* y *l-eritro*, y sus mezclas, en cualquier proporción.

25

Preferiblemente, se emplea una mezcla del par de enantiómeros *treo*, esto es, una mezcla de *d-* y *l-treo* metilfenidato, más preferiblemente una mezcla racémica, es decir, donde ambos enantiómeros están en una proporción 1:1, esto es, *dl-treo*-2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo.

30

También puede emplearse el enantiómero *d-treo*-metilfenidato, sustancialmente libre de las otras formas. Esta forma recibe el nombre de dexmetilfenidato.

35

El metilfenidato puede emplearse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, así como eventuales formas hidratadas o solvatadas. Por ejemplo, puede emplearse la sal clorhidrato, sulfato, tosilato, mesilato, maleato, tartrato, citrato o acetato. Preferiblemente se emplea el clorhidrato de metilfenidato.

El clorhidrato de metilfenidato es la sal más frecuentemente utilizada en las especialidades de metilfenidato disponibles en forma comercial. A lo largo de la presente invención, las cantidades y proporciones descritas para metilfenidato se refieren siempre a la cantidad equivalente de su sal clorhidrato.

5

El núcleo del comprimido, que contiene metilfenidato, se formula como un comprimido convencional. Típicamente, los comprimidos pueden prepararse bien con métodos que incluyen una granulación previa antes de efectuar la compresión, ya sea por granulación húmeda o granulación en seco, o bien pueden prepararse por compresión directa de los componentes, siguiendo en todos los casos procedimientos que son bien conocidos para el experto en la materia, como se describen en reconocidos manuales de tecnología farmacéutica, como por ejemplo, el libro *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2005 [ISBN: 0-683-306472], o el libro *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines*, 4th Edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2013, [ISBN 978-0-7020-4290-4].

10
15

Para la preparación del núcleo del comprimido, juntamente con el principio activo, típicamente se emplea al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se emplean habitualmente para la preparación del núcleo del comprimido de la invención están los agentes diluyentes, tales como almidón, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, acetato de celulosa, caolín, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, cloruro sódico, fosfato cálcico, hidrógeno fosfato cálcico anhidro, hidrógeno fosfato cálcico dihidrato, sulfato cálcico, carbonato magnésico, óxido magnésico, palmitoestearato de glicerina, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sacarosa, sorbitol, entre otros, y sus mezclas. Generalmente, el agente diluyente está en una proporción comprendida entre el 50% y el 95%, preferiblemente comprendida entre el 70% y el 90%, y más preferiblemente comprendida entre el 80% y el 85%, referido al peso total del núcleo del comprimido.

20
25
30

Pueden añadirse opcionalmente agentes disgregantes como, por ejemplo, ácido algínico, alginato sódico, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, o la sal sódica del polímero del ácido metacrílico con divinilbenceno (Amberlite® IRP-88), entre otros, y sus mezclas. De utilizarse un disgregante, éste se añade

35

típicamente en una proporción comprendida entre el 1% y el 20%, preferiblemente entre el 5% y el 10%, referido al peso total del núcleo del comprimido.

5 También pueden añadirse opcionalmente agentes deslizantes como sílice coloidal, estearato magnésico, talco, fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico o magnésico, o trisilicato magnésico, entre otros, y sus mezclas. De utilizarse un deslizante, éste se añade típicamente en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,0%, referido al peso total del núcleo del comprimido.

10 Eventualmente, pueden emplearse agentes aglutinantes, como hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, dextrina, dextrosa, polidextrosa, maltodextrina, sacarosa o povidona, entre otros, y sus mezclas. De utilizarse un agente aglutinante, éste se emplea en una proporción generalmente comprendida entre el 1% y el 50%, preferiblemente entre el 3% y el 40%, y más preferiblemente entre el 5% y el 30%, referido al peso total del núcleo del comprimido.

15 También se emplean típicamente agentes lubricantes para favorecer el proceso de compresión, por ejemplo puede emplearse ácido esteárico, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato sódico, palmitoestearato de glicerina, poloxámeros, óxido magnésico, benzoato sódico, sílice coloidal, laurilsulfato sódico, laurilsulfato magnésico, fumarato de
20 estearilo sódico, oleato sódico, aceite de ricino hidrogenado, talco o behenato de glicerina, entre otros, y sus mezclas. De utilizarse un agente lubricante, éste se añade típicamente en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,0%, referido al peso total del núcleo del comprimido.

25 Los porcentajes de los distintos excipientes son indicativos, y el experto en la materia sabrá elegir los excipientes adecuados y sus proporciones, de acuerdo con el método de preparación empleado, la proporción apropiada del fármaco en el comprimido, y/o las propiedades deseadas del mismo, por ejemplo, de tamaño, apariencia, estabilidad y/o dureza. Se sobreentiende que la suma de los porcentajes del excipiente o excipientes empleados,
30 juntamente con el porcentaje del principio activo suman el 100% del núcleo del comprimido.

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro R.C. Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003
35 [ISBN: 0-85369-472-9].

Los comprimidos pueden prepararse en diferentes formas y dimensiones, en función del punzón y la matriz utilizados en el proceso de compresión, como ya es bien conocido en la técnica, y podrá elegirse aquella forma que se considere más conveniente en cada caso, por ejemplo, en función de las diferentes dosis de metilfenidato. Asimismo, dichos comprimidos una vez recubiertos, que constituyen los comprimidos de liberación retardada de la invención, pueden utilizarse para preparar formas de dosificación de liberación modificada, como se describe más adelante, por ejemplo incorporándolos en cápsulas duras. Así pues, otro factor que puede tenerse en cuenta a la hora de elegir la forma y dimensiones más adecuadas para los comprimidos es que permitan ser albergados fácilmente dentro de las cápsulas. Por ejemplo, en una realización preferida, se eligen punzones y matrices apropiados para preparar comprimidos circulares, de diámetro comprendido entre 3 y 6 mm, preferiblemente comprendido entre 4 y 5 mm.

Generalmente, el contenido de metilfenidato en el núcleo del comprimido está comprendido entre el 5% y el 50%, preferiblemente entre el 8% y el 30%, más preferiblemente entre el 12% y el 20%, y aún más preferiblemente entre el 15% y el 18%, donde los porcentajes se refieren al peso de metilfenidato respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

En una realización preferida de la invención, el núcleo del comprimido se prepara por compresión directa.

En una realización de la invención el núcleo del comprimido comprende:

- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%, preferiblemente entre el 8% y el 30%, más preferiblemente entre el 12% y el 20%, y aún más preferiblemente entre el 15% y el 18%;
- agente diluyente, en una proporción comprendida entre el 50% y el 95%, preferiblemente entre el 70% y el 90%, y más preferiblemente entre el 80% y el 85%;
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,0%;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

En una realización preferida, el núcleo del comprimido consiste esencialmente en:

- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%, preferiblemente entre el 8% y el 30%, más preferiblemente entre el 12% y el 20%, y aún más preferiblemente entre el 15% y el 18%;
- agente diluyente, en una proporción comprendida entre el 50% y el 95%, preferiblemente entre el 70% y el 90%, y más preferiblemente entre el 80% y el 85%;
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,0%;

5
10 en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato, y en donde la suma de los porcentajes es igual al 100%.

15 El agente diluyente se elige preferiblemente entre almidón, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, manitol, maltitol, sacarosa, sorbitol, y sus mezclas; más preferiblemente se elige entre lactosa anhidra, celulosa microcristalina, y sus mezclas.

20 En una realización particularmente preferida se utiliza como agente diluyente una mezcla de lactosa anhidra y celulosa microcristalina, preferiblemente con una proporción entre celulosa microcristalina:lactosa anhidra comprendida entre 0,5:1 y 2:1, más preferiblemente comprendida entre 1:1 y 1,5:1.

En una realización particularmente preferida, el núcleo del comprimido consiste esencialmente en:

- 25 - metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%, preferiblemente entre el 8% y el 30%, más preferiblemente entre el 12% y el 20%, y aún más preferiblemente entre el 15% y el 18%;
- celulosa microcristalina, en una proporción comprendida entre el 30% y el 55%, preferiblemente entre el 35% y el 50%, y aún más preferiblemente comprendida entre 30 el 40% y el 45%;
- lactosa anhidra, en una proporción comprendida entre el 20% y el 45%, preferiblemente comprendida entre el 25% y el 45%; y más preferiblemente comprendida entre el 35% y el 40%; y
- 35 - lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1,0%;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del

núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato, y en donde la suma de los porcentajes es igual al 100%.

5 El núcleo del comprimido de liberación retardada, antes de aplicarle la capa modificadora de la liberación, constituye en sí mismo un comprimido para la liberación inmediata de metilfenidato. Este núcleo fue sometido a un test de disolución *in vitro* en el cual se simularon las condiciones fisiológicas (las 2 primeras horas en solución de ácido clorhídrico 0,01 N, y las horas subsiguientes en una solución tampón fosfato de pH 6,8), según se describe en el
10 Ejemplo 4, y se comprobó que, transcurrida 1 hora desde el inicio del ensayo, sustancialmente todo el metilfenidato se había disuelto (Figura 1).

Capa modificadora de la liberación

El comprimido de liberación retardada de la presente invención está constituido por el núcleo
15 del comprimido, según se ha descrito anteriormente, y una capa modificadora de la liberación que lo recubre.

La capa modificadora de la liberación se caracteriza porque comprende una combinación de dos agentes controladores de la liberación: un polímero entérico y un agente hidrófobo, y dicha
20 combinación es la que le confiere su característico perfil de liberación a los comprimidos de la invención.

El polímero entérico se refiere, como es bien conocido en la materia, a un agente de recubrimiento que permanece sustancialmente intacto en las condiciones de pH ácido del
25 estómago, pero que se disuelve en las condiciones de pH del intestino.

El polímero entérico se elige preferiblemente de entre el grupo formado por un copolímero del ácido metacrílico con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de metilo con metacrilato de metilo y ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de
30 hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, y sus mezclas.

En una realización preferida de la invención, el polímero entérico se elige de entre el grupo formado por acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa,
35 acetato ftalato de polivinilo, y sus mezclas.

En una realización particularmente preferida, el polímero entérico es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, en forma abreviada).

5 La denominación agente hidrófobo se refiere a un agente de recubrimiento que proporciona una liberación sostenida, independiente del pH, como es también bien conocido en la materia, y dicho agente hidrófobo puede ser o bien una sustancia grasa, preferiblemente un triglicérido de ácidos grasos o un éster de un alcohol grasa con un ácido grasa, o bien un polímero hidrófobo.

10 Entre las sustancias grasas adecuadas para ser utilizadas como agente hidrófobo en la presente invención están, por ejemplo, los aceites vegetales hidrogenados como el aceite de ricino hidrogenado, entre otros, la cera blanca de abejas (cera alba), o la cera amarilla de abejas (cera flava).

15 Entre los polímeros hidrófobos adecuados para ser utilizados como agente hidrófobo en la presente invención están, por ejemplo, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, o un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo.

20 En una realización de la invención, el agente hidrófobo se elige de entre el grupo formado por etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, aceite de ricino hidrogenado, cera blanca de abejas (cera alba), cera amarilla de abejas (cera flava), un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo, y sus mezclas.

25 En una realización preferida de la invención, el agente hidrófobo es un polímero hidrófobo que se elige de entre el grupo formado por etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo, y sus mezclas.

30 En otra realización preferida de la invención, el agente hidrófobo se elige de entre el grupo formado por etilcelulosa, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, aceite de ricino hidrogenado, y sus mezclas.

35 En una realización particularmente preferida, el agente hidrófobo es etilcelulosa.

Generalmente la proporción ponderal entre polímero entérico:agente hidrófobo está comprendida entre 2:1 y 1:1, preferiblemente comprendida entre 1,6:1 y 1,1:1, más preferiblemente comprendida entre 1,4:1 y 1,2:1, y aún más preferiblemente es de aproximadamente 1,3:1.

5

La capa modificadora de la liberación contiene la combinación de polímero entérico y agente hidrófobo y, eventualmente, también contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La capa modificadora incluye preferiblemente también un agente plastificante para mejorar la flexibilidad de los polímeros incluidos en el recubrimiento y facilitar así un recubrimiento más homogéneo de los comprimidos. El agente plastificante puede elegirse, por ejemplo, entre los siguientes: ésteres del ácido cítrico, como acetil citrato de tributilo, acetil citrato de trietilo, citrato de tributilo o citrato de trietilo; ésteres del ácido ftálico como ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo o ftalato de dimetilo; sebacato de dibutilo, benzoato de bencilo, glicerina, monoestearato de glicerina, alcohol cetílico, triacetina, propilenglicol, polietilenglicol, y sus mezclas. Preferiblemente, el agente plastificante se elige de entre los ésteres del ácido cítrico, alcohol cetílico y sus mezclas.

20 En una realización preferida de la invención, la capa modificadora de la liberación comprende un agente plastificante consistente en la mezcla de citrato de trietilo y alcohol cetílico, donde preferiblemente la proporción entre citrato de trietilo:alcohol cetílico está comprendida entre 10:1 y 4:1, más preferiblemente comprendida entre 8:1 y 6:1, y aún más preferiblemente la relación citrato de trietilo:alcohol cetílico es de aproximadamente 7:1.

25

La proporción total de agente plastificante en la capa modificadora de la liberación está generalmente comprendida entre el 10% y el 30%, preferiblemente comprendida entre el 15% y el 25%, referido al peso total de dicha capa.

30 La capa modificadora de la liberación también puede incluir un agente deslizante como, por ejemplo, talco, sílice coloidal, silicato cálcico o magnésico, entre otros, y sus mezclas. Preferiblemente el agente deslizante es talco.

La proporción del agente deslizante en la capa modificadora de la liberación está
35 generalmente comprendida entre el 5% y el 20%, más preferiblemente comprendida entre el 10% y el 15%, referido al peso total de dicha capa.

La capa modificadora de la liberación puede incluir otros excipientes auxiliares como, por ejemplo, tensioactivos o colorantes, entre otros.

- 5 Puede emplearse, por ejemplo, un tensioactivo para mejorar la humectabilidad de los agentes de recubrimiento y facilitar así su incorporación en las suspensiones acuosas habitualmente empleadas para aplicar la capa modificadora de la liberación. Pueden utilizarse tensioactivos no-iónicos o tensioactivos aniónicos, como, por ejemplo, ésteres de sorbitán, poloxámeros, laurilsulfato sódico, docusato sódico o dodecilbencenosulfonato de isopropilamina.
- 10 Preferiblemente se emplea laurilsulfato sódico.

Puede emplearse un colorante en la capa modificadora de la liberación para facilitar la distinción de forma visual de los comprimidos de liberación retardada de la invención de otros eventuales comprimidos presentes en una misma forma de dosificación, por ejemplo,

15 comprimidos de liberación inmediata. El colorante puede elegirse, por ejemplo, entre fosfato de lactoflavina, clorofilina sódica, rojo remolacha, y encianina, entre otros.

La suma del polímero entérico y el agente hidrófobo constituye habitualmente entre el 55% y el 85% del peso total de la capa modificadora de la liberación, preferiblemente entre el 60% y

20 el 75%, más preferiblemente entre el 62% y el 70%, y aún más preferiblemente entre el 64% y el 66%.

En una realización preferida de la invención, la capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en:

- 25
- entre el 33% y el 40%, preferiblemente entre el 36% y el 38% de polímero entérico;
 - entre el 25% y el 33%, preferiblemente entre el 27% y el 30% de agente hidrófobo;
 - entre el 15% y el 25%, preferiblemente entre el 18% y el 23% de agente plastificante;
 - entre el 8% y el 14%, preferiblemente entre el 10% y el 12% de agente deslizante; y
 - entre el 0% y el 4% de otros excipientes;

30 en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación;

en donde preferiblemente el polímero entérico es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y el agente hidrófobo es preferiblemente etilcelulosa;

en donde el agente deslizante es preferiblemente talco;

35 en donde los otros excipientes se eligen preferiblemente entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas; más preferiblemente en donde el tensioactivo es laurilsulfato sódico; y

en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.

En una realización aún más preferida de la invención, la capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en:

- 5 - entre el 33% y el 40%, preferiblemente entre el 36% y el 38% de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa ;
- entre el 25% y el 33%, preferiblemente entre el 27% y el 30% de etilcelulosa;
- entre el 15% y el 20%, preferiblemente entre el 16% y el 19% de citrato de trietilo;
- entre el 1,5% y el 3,5%, preferiblemente entre el 2% y el 3% de alcohol cetílico;
- 10 - entre el 8% y el 14%, preferiblemente entre el 10% y el 12% de talco; y
- entre el 0% y el 4% de otros excipientes;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación;

- 15 en donde los otros excipientes se eligen preferiblemente entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas; más preferiblemente en donde el tensioactivo es laurilsulfato sódico; y
- en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.

La capa modificadora de la liberación se aplica en una cantidad suficiente sobre el núcleo del comprimido como para proporcionar la liberación del principio activo según el perfil deseado.

- 20 Generalmente, la capa modificadora de la liberación constituye entre el 15% y el 23%, preferiblemente entre el 16% y el 22%, y más preferiblemente entre el 16,5% y el 21% del peso total del comprimido.

- 25 El recubrimiento de los comprimidos se realiza siguiendo un procedimiento habitual en la técnica, típicamente preparando una suspensión acuosa del polímero entérico y el agente hidrófobo, eventualmente con el resto de excipientes presentes en la capa modificadora de la liberación, pulverizando dicha suspensión sobre los núcleos de los comprimidos y eliminando el agua, por secado, por ejemplo, quedando un depósito del material de recubrimiento sobre los núcleos.

- 30 Para realizar este proceso, pueden utilizarse los procedimientos y equipos habituales, bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, puede emplearse un bombo de recubrimiento dotado con un sistema de inyección de la suspensión de recubrimiento y dotado también de un sistema de aspiración local; o bien pueden utilizarse equipos que operan según
- 35 el principio del lecho fluido.

Los comprimidos recubiertos obtenidos pueden someterse a un proceso de curado, por tratamiento a temperaturas típicamente comprendidas entre 55° C y 75° C, para favorecer la coalescencia de los materiales del recubrimiento.

- 5 La suspensión acuosa que se aplica sobre los núcleos contiene el polímero entérico, el agente hidrófobo y, eventualmente, agente plastificante, agente deslizante, tensioactivo y/o colorante. La suspensión preparada contiene generalmente entre el 75% y el 93% de agua.

Forma de dosificación

- 10 El comprimido de liberación retardada de la presente invención fue sometido a un test de disolución *in vitro* en el cual se simularon las condiciones gástricas de pH durante las primeras 2 horas (solución 0,01 N de ácido clorhídrico, a 37° C) y las condiciones intestinales durante las 4 horas siguientes (tampón fosfato de pH 6,8, a 37° C), según se describe en el Ejemplo 4.

- 15 Se observó que, sorprendentemente, no se producía sustancialmente liberación del fármaco durante las primeras 3 horas del ensayo, y a partir de este momento, el metilfenidato se liberaba completamente de forma rápida, produciéndose sustancialmente la total disolución del fármaco en aproximadamente en 1 hora, lo que proporcionaba un “pulso” de liberación retardada del producto 3 horas después de la ingestión (Figura 2).
- 20

- Este perfil de liberación resulta particularmente conveniente para la preparación de formas de dosificación de metilfenidato, combinando este comprimido de liberación retardada juntamente con una dosis inicial de liberación inmediata. Esta combinación proporciona un perfil de liberación caracterizado por un “pulso” inicial, debido a la primera dosis inmediata, y un segundo “pulso”, debido al comprimido de liberación retardada, según se muestra en el Ejemplo 4 (Figura 3). La localización temporal del segundo pulso proporcionado por el comprimido de la presente invención, iniciado aproximadamente 3 horas después de la administración y prácticamente completado al término de la cuarta hora, es muy conveniente para proporcionar un efecto prolongado y eficaz de la acción terapéutica del fármaco, adecuado para persistir durante toda la jornada escolar.
- 25
- 30

- Es por ello que otro aspecto de la presente invención es una forma de dosificación de metilfenidato que comprende dicho comprimido de liberación retardada.

- 35 En una realización preferida, la forma de dosificación comprende el comprimido de la

invención y una dosis adicional de metilfenidato de liberación inmediata, para así obtener una forma de dosificación de metilfenidato de liberación modificada.

5 En el marco de la presente invención, un comprimido de metilfenidato, o fracción de metilfenidato, o dosis de metilfenidato, de “liberación inmediata” se refiere a que la liberación o disolución del fármaco se inicia inmediatamente o pocos minutos después de la administración, de manera que al menos el 80% del fármaco, preferiblemente al menos el 90% del fármaco, se disuelve durante la primera hora, según puede determinarse en un ensayo *in vitro* de disolución que emula las condiciones gástricas de pH (solución de ácido clorhídrico 0,01 N).
10

En el marco de la presente invención, un comprimido de metilfenidato, o fracción de metilfenidato, o dosis de metilfenidato, de liberación retardada se refiere a que la liberación o disolución del fármaco no se inicia sustancialmente hasta transcurrido un cierto período de tiempo, de al menos 1 hora, preferiblemente de al menos 2 horas, más preferiblemente de aproximadamente 3 horas después de la administración, según puede determinarse en un ensayo *in vitro* que emula las condiciones fisiológicas (las 2 primeras horas en solución de ácido clorhídrico 0,01 N, y las horas subsiguientes en una solución tampón fosfato de pH 6,8).
15

20 En el marco de la presente invención, se entiende por una forma de dosificación de liberación modificada o extendida cualquier forma de dosificación que no es de liberación inmediata, y puede incluir diversas formas de liberación prolongada del fármaco a lo largo del tiempo. Particularmente, una forma de dosificación modificada incluye una liberación pulsátil del fármaco, con una fracción del mismo que se libera de forma inmediata y otra fracción que se libera de forma retardada.
25

En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención típicamente contiene una dosis diaria completa de metilfenidato, la cual se libera de forma extendida permitiendo mantener el efecto terapéutico durante toda la jornada sin necesidad de administrar dosis adicionales del fármaco.
30

La dosis diaria completa de metilfenidato contenida en la forma de dosificación puede variar en función del paciente y de las necesidades terapéuticas del mismo, por ejemplo, según la edad y la gravedad del trastorno, de acuerdo con las dosis terapéuticas generalmente aceptadas para este principio activo, que son bien conocidas por el experto en la materia.
35 Generalmente se considera que la dosis diaria de metilfenidato no debe exceder los 60 mg,

por lo que la dosis total de metilfenidato contenida en la forma de dosificación de la invención está preferiblemente comprendida entre 5 mg y 60 mg, más preferiblemente comprendida entre 10 mg y 40 mg de metilfenidato, expresado como cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato, si bien estas dosis pueden ser superiores si así lo requiriese la pauta terapéutica deseada.

Así, cada forma de dosificación contiene una dosis completa diaria de metilfenidato, repartida típicamente entre una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación retardada.

La proporción entre el metilfenidato de liberación inmediata y de liberación retardada puede variarse, en función del perfil específico de liberación deseado para dicha forma de dosificación. Generalmente la proporción de metilfenidato de liberación inmediata está comprendida entre el 30% y el 60%, preferiblemente entre el 40% y el 55%, y más preferiblemente es de aproximadamente el 50% de la dosis total de metilfenidato; mientras que la proporción de metilfenidato de liberación retardada está generalmente comprendida entre el 40% y el 70%, preferiblemente entre el 45% y el 60%, y más preferiblemente es de aproximadamente el 50% de la dosis total de metilfenidato.

La forma de dosificación de metilfenidato de la presente invención preferiblemente está en forma de una cápsula dura, típicamente de gelatina o hipromelosa, que contiene la fracción de metilfenidato de liberación inmediata y el comprimido de liberación retardada.

La fracción de metilfenidato de liberación inmediata contenida en dicha forma de dosificación puede presentarse en diferentes formas, por ejemplo, puede estar en forma de polvo o gránulos, o en forma de comprimidos de liberación inmediata, o en forma de *pellets* de liberación inmediata, por ejemplo, núcleos inertes recubiertos del principio activo, o bien *pellets* matriciales, como son bien conocidos por el experto en la materia.

En una realización preferida, la fracción de metilfenidato de liberación inmediata contenida en la forma de dosificación de la invención está en forma de comprimidos de liberación inmediata, y así, en este caso, la forma de dosificación comprende un comprimido de metilfenidato de liberación retardada según la presente invención, y un comprimido de metilfenidato de liberación inmediata.

En una realización particularmente preferida, el comprimido de liberación inmediata es un núcleo del comprimido de la invención, desprovisto de la capa modificadora de la liberación.

Eventualmente, cada una de las fracciones de liberación inmediata y de liberación retardada puede estar repartida en más de un comprimido de cada tipo.

5 En una realización de la invención, la forma de dosificación comprende uno o más comprimidos de liberación inmediata que constituyen la fracción de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación retardada que constituyen la fracción de liberación retardada.

10 En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación comprende entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4 comprimidos de liberación retardada y entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4 comprimidos de liberación inmediata.

15 En una realización de la invención, todos los comprimidos comprendidos en la forma de dosificación, tanto los de liberación inmediata como los de liberación retardada, contienen sustancialmente la misma cantidad de metilfenidato. Preferiblemente, ambos tipos de comprimidos se combinan en idéntico número en la forma de dosificación, hasta completar la dosis total deseada, de manera que las proporciones de metilfenidato de liberación inmediata y de liberación retardada son sustancialmente iguales, esto es, aproximadamente un 50% de cada tipo.

20 En realizaciones preferidas alternativas de la invención, la forma de dosificación es una cápsula dura, típicamente de gelatina o de hipromelosa, que contiene:

- 1 comprimido de liberación inmediata y 1 comprimido de liberación retardada; o
- 2 comprimidos de liberación inmediata y 2 comprimidos de liberación retardada; o
- 25 - 3 comprimidos de liberación inmediata y 3 comprimidos de liberación retardada; o
- 4 comprimidos de liberación inmediata y 4 comprimidos de liberación retardada; o
- 5 comprimidos de liberación inmediata y 5 comprimidos de liberación retardada; o
- 6 comprimidos de liberación inmediata y 6 comprimidos de liberación retardada;

30 en donde todos los comprimidos comprendidos en la forma de liberación, tanto los de liberación inmediata como los de liberación retardada, contienen sustancialmente la misma cantidad de metilfenidato, es decir, el metilfenidato contenido en el/los comprimido(s) de liberación inmediata constituye aproximadamente el 50% de la dosis total de metilfenidato, y el metilfenidato contenido en el/los comprimido(s) de liberación retardada constituye aproximadamente el 50% restante de la dosis total de metilfenidato.

35 En una realización preferida de la invención, la dosis de metilfenidato de cada uno de los

comprimidos contenidos en la forma de dosificación, tanto los de liberación retardada como los de liberación inmediata, está comprendida entre 3 mg y 40 mg, preferiblemente comprendida entre 5 mg y 30 mg, y más preferiblemente la dosis se elige entre: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg aproximadamente, expresado como cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

En alternativas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación contiene:

- 1 comprimido de liberación inmediata y 1 comprimido de liberación retardada, en donde ambos comprimidos contienen la misma dosis de metilfenidato que se elige entre 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg, aproximadamente, de metilfenidato;
- 2 comprimidos de liberación inmediata y 2 comprimidos de liberación retardada, en donde todos los comprimidos contienen la misma dosis de metilfenidato que se elige entre 5 mg, 10 mg y 15 mg, aproximadamente, de metilfenidato;
- 3 comprimidos de liberación inmediata y 3 comprimidos de liberación retardada, en donde todos los comprimidos contienen la misma dosis de metilfenidato que se elige entre 5 mg y 10 mg, aproximadamente, de metilfenidato;
- 4 comprimidos de liberación inmediata y 4 comprimidos de liberación retardada, en donde cada uno de los comprimidos contiene 5 mg aproximadamente de metilfenidato;
- 5 comprimidos de liberación inmediata y 5 comprimidos de liberación retardada, en donde cada uno de los comprimidos contiene 5 mg aproximadamente de metilfenidato;
- 6 comprimidos de liberación inmediata y 6 comprimidos de liberación retardada, en donde cada uno de los comprimidos contiene 5 mg aproximadamente de metilfenidato;

en donde las cantidades de metilfenidato se expresan como cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

En una realización particularmente preferida de la invención, se preparan comprimidos de liberación inmediata y de liberación retardada con una dosis relativamente baja de metilfenidato, de aproximadamente 5 mg, de manera que se pueden preparar de forma sencilla y versátil formas de dosificación con diferentes dosis totales de metilfenidato incluyendo el número adecuado de comprimidos en la forma de dosificación.

Así, para preparar una dosis total de 10 mg, se introduce 1 comprimido de liberación inmediata y 1 comprimido de liberación retardada; para preparar una dosis de 20 mg, se introducen 2 comprimidos de cada tipo; para preparar comprimidos de 30 mg se introducen 3 comprimidos de cada tipo, para preparar dosis de 40 mg se introducen 4 comprimidos de cada tipo; y así sucesivamente.

Esto tiene la ventaja adicional de una mayor facilidad de manufactura de la forma de dosificación, ya que se requiere la preparación de un solo comprimido de cada tipo.

5 En una realización alternativa de la invención, la combinación de comprimidos de liberación inmediata y de liberación retardada puede proporcionarse en un medio alternativo, en lugar de estar albergados dentro de una cápsula dura como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, puede proporcionarse la combinación deseada de ambos tipos de comprimidos a ingerir en cada dosis, contenidos dentro de un envase monodosis adecuado, por ejemplo en sobres, o bien en blísteres.

10

Uso de la forma de dosificación de la invención

La forma de dosificación de la presente invención proporciona una liberación de metilfenidato en dos “pulsos”, uno inmediatamente, durante la primera hora tras la administración, y el segundo que se inicia de forma retardada, aproximadamente 3 horas tras la administración, tal como se muestra en el Ejemplo 4 (Figura 3).

15

Este perfil es particularmente apropiado para el tratamiento del TDAH en niños y jóvenes, ya que puede proporcionar unos niveles en sangre del fármaco efectivos desde el inicio de la jornada escolar, y prolongarse adecuadamente para mantener un efecto terapéutico dilatado, que alcance la totalidad de dicha jornada.

20

Es por ello que otro aspecto de la presente invención es la forma de dosificación de liberación modificada de la invención para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

25

O formulado de otra manera, otro aspecto de la invención es el uso de la forma de dosificación de liberación modificada de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

30 O formulado aun de otra manera, otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en un sujeto necesitado de ello, que comprende la administración de la forma de dosificación de liberación modificada de la invención.

35 En el marco de la presente invención, el término tratamiento se refiere a la eliminación, reducción, mejora o alivio de los síntomas asociados al trastorno por déficit de atención con

hiperactividad (TDAH).

Ejemplos

5 Ejemplo 1 Preparación del núcleo del comprimido (comprimido de liberación inmediata)

Se prepararon comprimidos que contenían 5 mg de clorhidrato de metilfenidato, utilizando los componentes y las cantidades que se detallan en la siguiente tabla.

| Ejemplo 1A | |
|--------------------------|-----------|
| Componente | Peso (mg) |
| Metilfenidato HCl | 5,0 |
| Lactosa anhidra | 11,6 |
| Celulosa microcristalina | 13,2 |
| Estearato magnésico | 0,2 |
| Total | 30,0 |

10

Los diversos componentes de pasaron por un tamiz, y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea, y se formaron los comprimidos, por compresión directa de la mezcla.

De manera totalmente análoga, se prepararon comprimidos que contenían 20 mg de metilfenidato, utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

15

| Ejemplo 1B | |
|--------------------------|-----------|
| Componente | Peso (mg) |
| Metilfenidato HCl | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 46,4 |
| Celulosa microcristalina | 52,8 |
| Estearato magnésico | 0,8 |
| Total | 120 |

Ejemplo 2 Preparación de comprimidos de liberación retardada

Para preparar los comprimidos de liberación retardada se preparó una suspensión acuosa empleando los componentes y las proporciones que se indican en la siguiente tabla:

20

| Componente | % (en peso) |
|----------------------|-------------|
| Etilcelulosa | 4,2 |
| HPMCAS | 5,5 |
| Talco | 1,6 |
| Citrato de trietilo | 2,8 |
| Alcohol cetílico | 0,4 |
| Laurilsulfato sódico | 0,3 |
| Colorante | 0,1 |
| Agua purificada | 85,0 |

Los núcleos preparados en el Ejemplo 1A fueron recubiertos utilizando esta suspensión. Los comprimidos recubiertos obtenidos fueron curados por tratamiento a 70° C durante 2 horas. Los comprimidos recubiertos tenían un peso de 36,0 mg (Comprimidos recubiertos 2A).
5 Siguiendo un procedimiento análogo, utilizando los mismos núcleos del Ejemplo 1A, se prepararon comprimidos recubiertos de peso total 37,8 mg (Comprimidos recubiertos 2B).

Análogamente, los núcleos preparados en el Ejemplo 1B fueron recubiertos utilizando la misma suspensión, y posteriormente curados de la misma manera. Los comprimidos
10 recubiertos tenían un peso de 152,4 mg (Comprimidos recubiertos 2C).

La composición de los comprimidos obtenidos se muestra en la siguiente tabla:

| Componente | Comprimidos | | |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------|
| | 2A | 2B | 2C |
| <i>Núcleo</i> | Peso (mg) | | |
| Metilfenidato HCl | 5,0 | 5,0 | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,6 | 11,6 | 46,4 |
| Celulosa microcristalina | 13,2 | 13,2 | 52,8 |
| Estearato magnésico | 0,2 | 0,2 | 0,8 |
| <u>Total núcleo</u> | <u>30,0</u> | <u>30,0</u> | <u>120</u> |
| <i>Recubrimiento</i> | | | |
| HPMCAS | 2,2 | 2,8 | 11,9 |
| Etilcelulosa | 1,7 | 2,2 | 9,1 |
| Talco | 0,6 | 0,9 | 3,6 |
| Citrato de trietilo | 1,1 | 1,4 | 6,0 |
| Laurilsulfato sódico | 0,1 | 0,2 | 0,7 |
| Alcohol cetílico | 0,2 | 0,2 | 0,9 |
| Colorante | 0,1 | 0,1 | 0,2 |
| <u>Total recubrimiento</u> | <u>6,0</u> | <u>7,8</u> | <u>32,4</u> |
| <u>Total comprimido</u> | <u>36,0</u> | <u>37,8</u> | <u>152,4</u> |

Ejemplo 3 Preparación de formas de dosificación de liberación modificada

Se prepararon formas de dosificación de liberación modificada introduciendo en una cápsula de gelatina dura una combinación de comprimidos de liberación inmediata (Ejemplo 1) y 5 comprimidos de liberación retardada (Ejemplo 2), según se detalla en la siguiente tabla:

| Ejemplo | Liberación inmediata | Liberación retardada | Dosis total de Metilfenidato HCl |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 3A | 4 comprimidos Ejemplo 1A | 4 comprimidos Ejemplo 2A | 40 mg |
| 3B | 4 comprimidos Ejemplo 1A | 4 comprimidos Ejemplo 2B | 40 mg |
| 3C | 1 comprimidos Ejemplo 1B | 1 comprimido Ejemplo 2C | 40 mg |

En todos los casos, las cápsulas contenían la misma proporción de fármaco de liberación inmediata y de liberación retardada, es decir, un 50% de cada una.

Ejemplo 4 Ensayos *in vitro* de disolución

Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* para estudiar el perfil de liberación de metilfenidato obtenido con los comprimidos de liberación retardada de la invención y con las formas de dosificación de liberación modificada con ellos preparadas. También se ensayó el perfil de disolución del núcleo del comprimido, que constituye en sí mismo un comprimido de liberación inmediata.

Para ello, se siguió un procedimiento estándar que emula las condiciones fisiológicas, consistente en introducir un comprimido o una cápsula en 500 ml de solución de ácido clorhídrico 0,01 N durante 2 horas, a 37° C, y transferir seguidamente el comprimido/cápsula a 500 ml de una solución tampón fosfato de pH 6,8 (preparada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea), a 37° C durante 4 horas.

Se analizó la cantidad de metilfenidato disuelto, a intervalos de 1h.

Se efectuó este ensayo de disolución con los comprimidos preparados en el Ejemplo 1 (1A y 1B). Los resultados se muestran en la Figura 1. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), y en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de metilfenidato disuelto. Puede observarse que el metilfenidato se disuelve rápidamente ya que, tras la primera hora del experimento, al realizar la primera medida, sustancialmente todo el metilfenidato ya se ha disuelto.

Este ensayo de disolución se efectuó también con los comprimidos preparados en el Ejemplo 2 (2A y 2C). Los resultados se muestran en la Figura 2. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), mientras en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de metilfenidato disuelto.

Tal como se observa en dicha figura, no se produce liberación de metilfenidato hasta a partir de la tercera hora del test. A partir de ese momento, la liberación del fármaco se produce de forma rápida.

Finalmente, se realizó también este ensayo para las cápsulas preparadas en el Ejemplo 3, que contenían la combinación de comprimidos de liberación inmediata y de liberación retardada. Los resultados se muestran en la Figura 3. En el eje de abscisas se representa el tiempo transcurrido desde el inicio del ensayo (en horas), mientras que en el eje de ordenadas se representa el porcentaje de metilfenidato disuelto.

Tal como se observa en dicha figura, todos los comprimidos del ejemplo 3 (3A, 3B y 3C) se comportaron de forma prácticamente idéntica. La fracción de liberación inmediata se liberó en todos los casos rápidamente, de manera que transcurrida la primera hora ya se había disuelto prácticamente la totalidad de la misma (50% de la dosis total). A partir de dicho momento, 5 sustancialmente no se produjo liberación del fármaco hasta la hora 3 del ensayo, tras 1 hora de permanencia en condiciones de pH 6,8, momento en el cual se liberó también de forma rápida la segunda fracción del fármaco, de manera que transcurrida la cuarta hora prácticamente ya se había liberado la totalidad de la dosis de metilfenidato.

REIVINDICACIONES

1.- Comprimido de liberación retardada que comprende:

(a) un núcleo que comprende metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(b) una capa modificadora de la liberación;

caracterizado porque la capa modificadora de la liberación (b) comprende la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo.

2.- Comprimido según la reivindicación 1, caracterizado porque el metilfenidato está en forma de la sal clorhidrato.

3.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque el núcleo del comprimido comprende:

- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%;
- agente diluyente, en una proporción comprendida entre el 50% y el 95%;
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

4.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como agente diluyente una mezcla de lactosa anhidra y celulosa microcristalina.

5.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el núcleo del comprimido consiste esencialmente en:

- metilfenidato, en una proporción comprendida entre el 5% y el 50%;
- celulosa microcristalina, en una proporción comprendida entre el 30% y el 55%;
- lactosa anhidra, en una proporción comprendida entre el 20% y el 45%; y
- lubricante, en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 5%;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total del núcleo del comprimido, y en donde la cantidad de metilfenidato se expresa como la cantidad equivalente de clorhidrato de metilfenidato, y en donde la suma de los porcentajes es igual al 100%.

6.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el

5 polímero entérico se elige de entre el grupo formado por un copolímero del ácido metacrílico con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de metilo con metacrilato de metilo y ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, y sus mezclas.

7.- Comprimido según la reivindicación 6, caracterizado porque el polímero entérico es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

10 8.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente hidrófobo se elige de entre el grupo formado por etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, aceite de ricino hidrogenado, cera blanca de abejas (cera alba), cera amarilla de abejas (cera flava), un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo, un copolímero de acrilato de etilo con metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo, y sus
15 mezclas.

9.- Comprimido según la reivindicación 8, caracterizado porque el agente hidrófobo es etilcelulosa.

20 10.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la proporción ponderal entre polímero entérico:agente hidrófobo está comprendida entre 2:1 y 1:1.

25 11.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en:

- entre el 33% y el 40% de polímero entérico;
- entre el 25% y el 33% de agente hidrófobo;
- entre el 15% y el 25% de agente plastificante;
- entre el 8% y el 14% de agente deslizante; y
- 30 - entre el 0% y el 4% de otros excipientes que se eligen entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas;

en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación; y

en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.

35

12.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la

capa modificadora de la liberación consiste esencialmente en:

- entre el 33% y el 40% de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa ;
- entre el 25% y el 33% de etilcelulosa;
- entre el 15% y el 20% de citrato de trietilo;
- 5 - entre el 1,5% y el 3,5% de alcohol cetílico;
- entre el 8% y el 14% de talco; y
- entre el 0% y el 4% de otros excipientes que se eligen entre tensioactivos, colorantes y sus mezclas;

10 en donde los porcentajes se refieren al peso de cada componente respecto al peso total de la capa modificadora de la liberación; y

en donde la suma de porcentajes constituye el 100%.

13.- Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la capa modificadora de la liberación constituye entre el 15% y el 23% del peso total del comprimido.

15

14.- Forma de dosificación que comprende un comprimido de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15.- Forma de dosificación según la reivindicación 14, caracterizada porque comprende además un comprimido de metilfenidato de liberación inmediata.

20

16.- Forma de dosificación según la reivindicación 15, caracterizada porque el comprimido de metilfenidato de liberación inmediata es el núcleo del comprimido de liberación retardada según se describe en las reivindicaciones 3 a 5.

25

17.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizada porque comprende entre 1 y 6 comprimidos de liberación retardada y entre 1 y 6 comprimidos de liberación inmediata.

30

18.- Forma de dosificación según la reivindicación 17, caracterizada porque todos los comprimidos contienen sustancialmente la misma cantidad de metilfenidato y porque la forma de dosificación contiene el mismo número de comprimidos de dosificación inmediata que de dosificación retardada.

35

19.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, caracterizada

porque cada comprimido comprende una dosis de metilfenidato de aproximadamente 5 mg, expresado como peso equivalente de clorhidrato de metilfenidato.

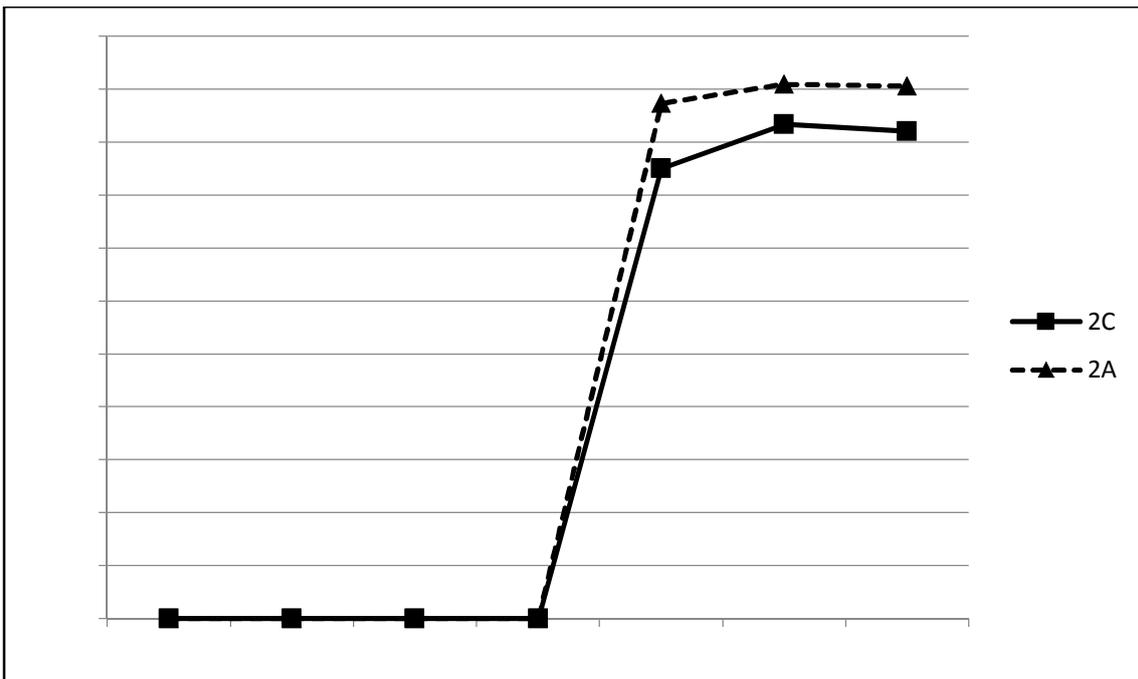
5 20.- Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la forma de dosificación está en forma de una cápsula dura de gelatina o hipromelosa.

21.- Uso de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

FIGURA 1



FIGURA 2



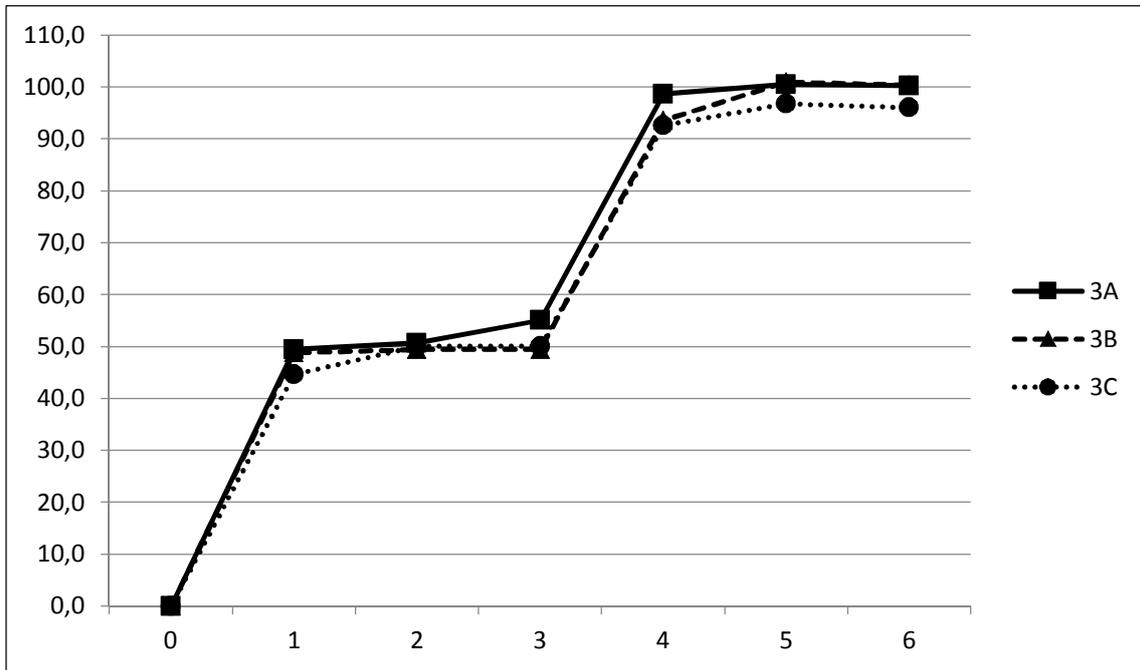


Figura 3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201630582

②² Fecha de presentación de la solicitud: 05.05.2016

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤ ⁶ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | US 2004131680 A1 (GOLDENHEIM PAUL D et al.) 08/07/2004, Párrafos [0064]-[0080]; ejemplos 1-5. | 1-21 |
| A | WO 2011020032 A2 (KUDCO IRELAND LTD et al.) 17/02/2011, Ejemplos. | 1-21 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
07.02.2017

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4458 (2006.01)

A61K9/24 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.02.2017

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-21 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-21 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | US 2004131680 A1 (GOLDENHEIM PAUL D et al.) | 08.07.2004 |
| D02 | WO 2011020032 A2 (KUDCO IRELAND LTD et al.) | 17.02.2011 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un comprimido de liberación retardada que comprende: a) un núcleo que comprende metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) una capa modificadora de la liberación, caracterizado por que la capa modificadora de la liberación b) comprende la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo.

El documento D01 divulga formulaciones orales de liberación controlada/modificada de metilfenidato en forma de partículas multicapa que comprenden un núcleo con metilfenidato, un recubrimiento hidrófobo de liberación controlada (Eudragit RS 30D + citrato de trietilo + talco), un recubrimiento entérico (Eudragit L 30 D55 + citrato de trietilo + talco) y un recubrimiento de liberación inmediata (párrafo [0097], ejemplos 1-5).

El documento D02 divulga formulaciones farmacéuticas orales para la liberación retardada de metilfenidato. En los ejemplos se preparan formulaciones que comprenden: un núcleo con metilfenidato, hidroxipropilmetilcelulosa y talco; un primer recubrimiento hidrófobo (etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, trietilcitrato y talco) y un segundo recubrimiento entérico (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa). Estas partículas recubiertas se mezclan con excipientes y se someten a compresión, recubriéndose con una capa exterior de liberación inmediata.

Ninguno de los documentos citados ni ninguna combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia comprimidos de liberación retardada de metilfenidato que presenten un núcleo con el principio activo y una única capa modificadora de la liberación que comprenda la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo.

Según se menciona en la solicitud, parece que la combinación de un polímero entérico y un agente hidrófobo en la capa controladora proporciona un característico perfil de liberación del metilfenidato, que permite preparar una forma de dosificación pulsátil particularmente conveniente para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-21 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.)